



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

Servicio de Hematología

**ESTUDIO COMPARATIVO SOBRE LA EFICACIA DEL
USO DE ANTIBIOTICOS A INFUSION CONTINUA Vs
BOLO COMO ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO DE
PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON LEUCEMIA
AGUDA Y NEUTROPENIA FEBRIL**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA**

PRESENTA:

DR. FRANCISCO VÁZQUEZ ZAPATA

ASESOR: DR CHRISTIAN OMAR RAMOS PEÑAFIEL



DR. EDUARDO LICEAGA

MÉXICO, D.F.

JULIO DE 20120



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.

Consejo evaluador de tesis:

Dr. Mario Gutiérrez Romero
Presidente

Dr. Juan Collazo Jaloma
Secretario

Dr. Christian Omar Ramos Peñafiel
Asesor

Dra. María Guadalupe León González
Vocal

Dra. Etta Rozen Fuller
Vocal

Dedicatoria

A mis padres Marlyn y Francisco por ser el agua, la tierra y el aire que alimentan ayer, hoy y por siempre mi existencia.

A Delia por ser el viento más poderoso que ha soplado en mi vida.

A mis hermanos Karina y Germán.

Agradecimientos

Al Dr. Mario Gutiérrez, por darme la oportunidad de ser parte del servicio de hematología, por su paciencia, sus enseñanzas y ante todo por ser una gran persona.

A nuestro Jefe de servicio el Dr. Collazo, por su comprensión y enseñanzas.

Al Dr. Christian por su ímpetu, su alegría, por ser el motor del servicio y compartirnos sus conocimientos.

A todos los doctores del servicio de Hematología: a la Dra. Etta Rozen y la Dra Ferrer por su dedicación y compartir su experiencia, a la Dra. Victoria Bolea y la Dra. Guadalupe León por su gran compañerismo y su humor, A nuestros maestros la Dra. Silvia Rivas, el Dr. Martínez Murillo, el Dr. Montaña y el Dr Julio Kassack.

A Luci y Caro por ser excelentes compañeras y ponerle algo de sal y pimienta a estos años. A todos mis compañeros residentes. A Lemy por hacernos sentir en casa.

A todo el personal de enfermería y administrativo del servicio de Hematología por dedicación y amabilidad.

Índice

1. Introducción.....	6
2. Antecedentes.....	7
Definiciones.....	7
Clasificación de riesgo de la neutropenia febril.....	8
Estudios de laboratorio y gabinete iniciales.....	10
Examen físico.....	11
Manejo antibiótico profiláctico.....	11
Tratamiento empírico inicial de las infecciones bacterianas.....	12
Tratamiento empírico inicial de las infecciones micóticas.....	15
Tratamiento empírico inicial de las virales.....	16
Consideraciones especiales al tratamiento.....	16
Termino del tratamiento.....	17
Uso de factor estimulante de colonias.....	17
Medidas ambientales.....	17
Antibióticos en infusión.....	18
3. Planteamiento del problema.....	22
4. Justificación.....	22
5. Hipótesis.....	23
6. Objetivos.....	23
7. Material y Métodos.....	24
8. Resultados	29
9. Discusión.....	38
10. Conclusiones.....	39
11. Bibliografía.....	40

Introducción

La neutropenia febril es uno de los grandes problemas a los que se enfrentan los pacientes con cáncer hematológico. Entre el 10% al 50% de los pacientes con una tumoración sólida como linfoma presentaran un episodio de fiebre asociada a neutropenia y >80% de los pacientes con leucemia presentaran al menos un episodio de neutropenia febril, algunos reportan hasta un 100%.^{1,2,3}

Solo en un 20% a 30% de los casos se documentara por clínica el foco infeccioso, La mayoría de los pacientes que desarrollan fiebre durante la neutropenia no tiene ningún sitio de la infección identificable, al igual que ausencia de cultivos positivos. No obstante todos los pacientes con fiebre y neutropenia deben recibir tratamiento antibiótico empírico urgente (dentro de 2 horas) después de la presentación del cuadro, porque la infección puede progresar rápidamente a sepsis, se ha documentado que hasta un 10% y 25% a 30% de los pacientes presentará bacteriemia^{2,3}. La sepsis es un síndrome frecuente causado por infecciones graves en esta población de pacientes y sigue siendo la principal causa de mortalidad por ausencia de recaída, se presenta en alrededor del 40% de los pacientes tratados con quimioterapia intensa².

Todas las guías de manejo de neutropenia febril existentes, recomiendan iniciar tratamiento empírico usando combinaciones de antibióticos como cefalosporinas de tercera generación con acción antipseudomona como Cefepime o ceftazidima en combinación con aminoglucósidos o bien iniciar con un carbapeneme tipo imipenem o meropenem^{1,2,3,4,5,6}. Sin embargo, nos topamos con un viejo problema: la resistencia bacteriana.

Los microorganismos causantes de neutropenia febril han variado mucho en los últimos años. Al principio del desarrollo de la quimioterapia citotóxica, durante los años 1960 y 1970, los patógenos gran-negativos predominaron. Durante la década de 1980 y 1990, los organismos gram-positivos se hicieron más comunes debido a un mayor uso de catéteres venosos, que pueden permitir la colonización y la entrada por la piel de gram-positivos. En la actualidad, el estafilococo coagulasa-negativo es el más común aislado en la mayoría de los centros; las enterobacterias como Enterobacter, Escherichia coli, especies de Klebsiella y gram-negativos como Pseudomonas aeruginosa y especies de Stenotrophomona, también se aíslan con gran frecuencia^{7,8,9}.

Bacterias gram-negativas resistentes a antibióticos, están provocando un aumento del número de infecciones en pacientes neutropénicos febriles. En algunos centros, esto ha llevado a una tendencia epidemiológica hacia un predominio de patógenos gram-negativos en la población neutropénica^{10,11}. Un ejemplo es Acinetobacter el cual es ampliamente reconocido como un importante problema en las unidades de cuidados intensivos de Europa - Asia y actualmente se esta convirtiendo en un problema importante por su resistencia en pacientes neutropénicos¹¹. El surgimiento de estos microorganismos resistentes, ha llevado a la necesidad del uso de

fármacos como los carbapenémicos, sin embargo, este incremento en su aplicación genera una disyuntiva: la generación de resistencia bacteriana si son mal administrados¹¹.

Se deben seguir los principios farmacodinámicos para optimizar la administración de antibióticos y así mejorar los resultados clínicos. Uno de esos principios es lograr y mantener los niveles terapéuticos de la droga que erradicar un patógeno, mientras que al mismo tiempo se evita la aparición de resistencia. Estos objetivos pueden ser alcanzados usando un antibiótico con efectividad sobre el microorganismo sospechado manteniendo una concentración mínima inhibitoria (CIM) usando una estrategia de infusión. Las estrategias de infusión continua, como opuesta a la comúnmente empleada intermitente (1 hora o 30 minutos), se han demostrado que producen un aumento en las tasas de respuesta clínica. Es así como una estrategia alternativa utiliza la misma dosis en la misma frecuencia de administración, pero esta, se extiende el período de infusión. El protocolo de infusión prolongada parece tener casi idéntica eficacia con una dosis baja como con una dosis mayor infundida durante un corto período de tiempo, mientras que también reduce el coste, toxicidad, y la posibilidad de aparición de resistencias^{8,11}.

El uso óptimo de los carbapenems nos servirá para prolongar su vida útil, dada la demostrada necesidad de su uso, resultante de la emergencia de organismos Gram-negativos más resistentes.

Antecedentes

Definiciones

La sepsis es un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) que se caracteriza por una lesión tisular generalizada debido a una infección grave. Los patógenos microbianos o moléculas asociadas provocan daños en los tejidos causan una reacción inflamatoria. Los resultados de la disfunción de órganos se deben a efectos directos de citotóxicos, mediadores de la inflamación y toxinas microbianas, así como de la desregulación de la microcirculación, transporte de oxígeno y oxigenación del tejido. El reclutamiento de células inflamatorias, el daño endotelial y la activación de las células endoteliales que conduce a una mayor permeabilidad de la pared del vaso parecen ser factores adicionales que contribuyen a la disfunción de diversos órganos y tejidos².

El edema intersticial, microembolización capilar o microtrombos y la pérdida de la regulación de la microvasculatura, conducen a una disminución del flujo vascular y la resistencia. La disminución de la resistencia vascular es parcialmente compensada por un aumento en la frecuencia cardíaca, pero la depresión miocárdica a menudo impide un adecuado incremento del gasto cardíaco. Esto se piensa que es causado por factores depresores del miocardio, tales como toxinas, citoquinas, defectos metabólicos de los miocitos y baja regulación de los receptores beta (cardiomiopatía séptica). Otros

factores adicionales son una disminución de la precarga, una disminución en retorno venoso del ventrículo derecho (debido a la deficiencia de volumen por secuestro de líquidos). Otro factor fisiopatológico importante es la disminución en oxigenación del tejido. Además de una restricción de oxígeno global transportado por la insuficiencia respiratoria, disminución del gasto cardíaco y anemia².

De acuerdo a las guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), la neutropenia febril se define como la presencia de una temperatura oral igual o mayor de 38.5°C o dos mediciones consecutivas de la temperatura mayores de 38°C por 2 horas y una cuenta absoluta de neutrófilos de $< 0.5 \times 10^9/L$ o se espera que caigan por debajo de $0.5 \times 10^9/L$ ^{1,6}.

La Sociedad Americana de Enfermedades infecciosas (IDSA) define fiebre como una medida de la temperatura oral única de $>38.3^\circ C$ ($101^\circ F$) o una temperatura de $>38.0^\circ C$ ($100.4^\circ F$) sostenida durante un período de una hora. La neutropenia se define como una cuenta absoluta de neutrófilos de <500 células/mm³ o un conteo absoluto de neutrófilos que se espera que disminuya a < 500 células/mm³ durante las próximas 48 horas, a diferencia de las guías de la ESMO en las que no se especifica este periodo de tiempo en que se espera un descenso de la cuenta de neutrófilos^{2,3,6}.

Las guías para la prevención y tratamiento de infecciones relacionadas con cáncer del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2011 definen neutropenia febril como una temperatura única de $38.3^\circ C$ o una temperatura de $>38.0^\circ C$ sostenida durante un período de una hora. cuenta absoluta de neutrófilos de <500 células/mcL o un conteo absoluto de neutrófilos <1000 celulas/mcL que se espera disminuya a < 500 células/mcL durante las próximas 48 horas. ⁴

Uso de la temperatura axilar se desalienta, porque pueden no reflejar con exactitud la temperatura corporal central. La temperatura rectal al igual que los exámenes rectales deben evitarse durante la neutropenia ya que estos, facilitan la entrada a la mucosa y los tejidos blandos circundantes de microorganismos que colonizan en intestino. ⁴

El neutrófilo es un componente importante del sistema inmune innato. Los neutrófilos principalmente defender el cuerpo contra los microorganismos, un bajo número de neutrófilos indica que una persona es vulnerable a infecciones. Además, dado que los pacientes neutropénicos carecen de los leucocitos necesarios para desarrollar una respuesta inflamatoria, las manifestaciones inflamatorias comunes que se observan en los pacientes dentro del rango normal de leucocitos rara vez se encuentran, por lo que el momento apropiado para iniciar el tratamiento pueden perderse ⁵

Identificación del riesgo de Neutropenia febril

Los principales factores de riesgo después de la quimioterapia citotóxica son la severidad y duración de la granulocitopenia. Las barreras de la piel y

mucosas pueden ser interrumpidas por la quimioterapia, la inserción de catéteres (estafilococos y hongos) y procedimientos invasivos de diagnóstico o por el crecimiento del tumor. La disminución en la producción de la saliva o la retención de secreciones debido a la obstrucción del tumor (particularmente en pacientes con cáncer de pulmón) facilita el crecimiento de patógenos².

Existen múltiples variables que identifican a un paciente con mayor riesgo de complicaciones y mortalidad derivada de neutropenia uno de los más empleados derivado de un estudio de 756 pacientes con neutropenia es el índice de MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer), el cual evalúa siete puntos incluyendo la severidad de los síntomas en dos grados los cuales no son acumulables lo que da una puntuación máxima de 26 y cuya interpretación supone que un score de ≥ 21 predice un riesgo $<5\%$ para complicaciones severas y una muy baja mortalidad ($<1\%$) en pacientes neutropénicos febriles Cuadro A ^{2,26}.

Cuadro A. Sistema de puntuación para riesgo de complicaciones en pacientes neutropénicos febriles, basado en el modelo predictivo Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC).	
Característica	Puntuación
Severidad de la enfermedad	
*Ausencia de síntomas o síntomas leves	5
*Síntomas moderados	3
Ausencia de hipotensión	5
Ausencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	4
Tumor sólido o ausencia de infección micótica en tumor hematológico	4
Paciente ambulatorio	3
Ausencia de deshidratación	3
Edad <60 años	2

Las guías de la IDSA recomiendan valorar el riesgo al inicio de la fiebre, se considera un paciente de alto riesgo aquel en el que se espera un periodo de neutropenia prolongado (7 días de duración) y un recuento absoluto de neutrófilos [CNA] < 100 células / mm³ tras quimioterapia citotóxica. También se considera de alto riesgo aquel que presente comorbilidades, incluyendo hipotensión, neumonía, mucositis, infección en sitio de inserción de catéteres, nuevos infiltrados en radiografías, hipoxemia, dolor abdominal de nueva aparición o cambios neurológicos.

La presencia de incremento de transaminasas a >5 veces los valores normales o disminución de la depuración de creatinina < 30 ml/min son consideradas un

parámetro para inicio de antibióticos. Los pacientes con leucemia o aquellos que recibieron un trasplante de células progenitoras, se consideran de alto riesgo. Estos pacientes deben ser admitidos inicialmente al hospital para terapia empírica. Los pacientes de bajo riesgo, incluyen aquellos con un periodo previsto de neutropenia breve (< 7 días de duración) o con pocas o ninguna comorbilidad, lo cual los hace candidatos a tratamiento con antibióticos orales³. Hay que destacar que un paciente neutropénico afebril debe recibir tratamiento como un paciente de alto riesgo si tiene signos y síntomas de un proceso infeccioso^{3,14}.

Estudios iniciales en el manejo de neutropenia febril

Las pruebas de laboratorio deben incluir una biometría hemática completa con recuento diferencial de leucocitos y plaquetas, medición de los niveles séricos de creatinina nitrógeno ureico en sangre, electrolitos séricos y pruebas de funcionamiento hepático incluyendo bilirrubinas³. Los estudios de creatinina se deben realizar al menos cada tercer día y las pruebas de funcionamiento hepático una vez por semana.

Otros marcadores utilizados en sepsis como procalcitonina, proteína C reactiva e interleucinas no han demostrado utilidad en pacientes con neutropenia febril³. Variables como la edad, la enfermedad subyacente, la recuperación de la neutropenia, el tiempo de inicio de la neutropenia febril, la ubicación inicio, la duración de la fiebre, los sitios de infección y el tipo de organismo cultivado se asociaron significativamente con la mortalidad ($p < 0,05$). Algunos estudios revelan que el riesgo de mortalidad se asoció significativamente con los hallazgos de laboratorio (hemoglobina, recuento de plaquetas, BUN, AST, albúmina, sodio, bicarbonato, proteínas totales, VSG, PCR) medidos antes de la quimioterapia. Existen tres variables que se asocian a pobre pronóstico: la albúmina baja, proteína C reactiva elevada y niveles bicarbonato sanguíneo bajos medidos antes de la quimioterapia. La tasa de complicaciones en los pacientes que tenían tres variables negativas (bajo nivel de albúmina y bicarbonato y de alto nivel de PCR) fue del 82,8%, mientras que en el paciente que no presentaba variables de pobres era sólo del 5,7%²².

En cuanto a los cultivos, se recomienda tomar hemocultivo periférico y de catéter venoso central, este último deberá tomarse de cada lumen del catéter existente. La realización de cultivos de otras áreas como urocultivos, coprocultivos, exudado faríngeo, nasal, lavado bronqueo-alveolar, deberá realizarse en base a la sospecha clínica de infección de dichas áreas³. Si la fiebre persiste después del inicio del tratamiento empírico, debe realizarse una nueva ronda de cultivos cada día hasta por 2 días. En la actualidad, están

disponibles métodos más sensibles para la detección de infecciones como la PCR².

Se recomienda tomar en todo paciente una radiografía de tórax, en especial en aquellos en los que se sospeche una infección respiratoria³.

Examen físico

Los signos y síntomas de inflamación suelen estar atenuados o ausentes en los pacientes neutropénicos. Por consiguiente las infecciones bacterianas de la piel y tejidos blandos pueden carecer de induración, eritema, calor, o pustulación; una infección pulmonar puede no tener infiltrados en la radiografía; el análisis del líquido cefalorraquídeo puede carecer de pleocitosis ser modesta o ausentes por completo en el entorno de la meningitis. La infección del tracto urinario puede demostrar puede carecer de piuria. La fiebre es a menudo el único signo de una grave infección.^{1,23}

La presencia y el grado de disfunción orgánica múltiple y el desarrollo de shock séptico se definen por la hipotensión persistente aun con intentos de aumentar los niveles con volumen. Los criterios de leucocitosis, leucopenia o giro a la izquierda en el diferencial de leucocitos en la sangre no puede ser utilizado en pacientes con la sepsis en la neutropenia².

Deben tenerse en cuenta comorbilidades, como la diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y / o los últimos procedimientos quirúrgicos. El examen físico de los pacientes con neutropenia febril requiere una cuidadosa búsqueda para detectar síntomas y signos sutiles, especialmente en los sitios que son los más comúnmente infectados: la piel (especialmente en los sitios de procedimientos o inserción de catéteres o lugares de aspiración de médula ósea), orofaringe (incluyendo región periodontal), aparato digestivo, los pulmones, y el perineo.

Profilaxis

En pacientes de alto riesgo (MASCC <21, >7 días de neutropenia esperados) sin fiebre, signos o síntomas de infección, se debe iniciar tratamiento empírico profiláctico con ciprofloxacino más amoxicilina-ácido clavulánico. Otros regímenes, incluyendo monoterapia con levofloxacino la cual se recomienda en situaciones de mayor riesgo como pacientes con mucositis, o la combinación de ciprofloxacino más clindamicina se recomiendan como segunda elección. Los pacientes que reciben tratamiento previo con fluoroquinolonas no deben recibir tratamiento profiláctico empírico oral con una fluoroquinolona^{2,3,5}.

La terapia antimicótica profiláctica oral esta indicada en los pacientes de alto riesgo, pero, no hay consenso sobre el medicamento de primera elección a emplearse³. La profilaxis contra la infección por *Candida*, se recomienda en grupos de pacientes en quienes el riesgo de candidiasis invasiva es sustancial (pacientes en trasplante de células progenitoras alogénico (HSCT) o en pacientes con Leucemia aguda linfocítica (LAL) y en tratamiento de quimioterapia intensa de inducción a la remisión). El fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, micafungina y caspofungina son alternativas aceptables^{2,3,4}.

La profilaxis contra las infecciones invasivas por *Aspergillus* con posaconazol debe ser considerado para pacientes seleccionados de > 13 años de edad que se someten a quimioterapia intensiva para leucemia mieloide aguda (LAM) o síndromes mielodisplásicos (MDS), en quienes el riesgo de la aspergilosis invasiva, sin profilaxis es sustancial³. La profilaxis contra la infección por *Aspergillus* en pre-trasplante alogénico o autólogo no se ha demostrado ser eficaz. En pacientes de bajo riesgo no esta indicado el uso de tratamiento profiláctico antibacteriano y antimicótico³.

Los pacientes con serología positiva para virus de herpes simple (VHS) que serán sometidos a régimen de acondicionamiento para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) tienen indicación para recibir tratamiento profiláctico con aciclovir^{2,3,4}

El tratamiento antiviral completo se deberá dar a pacientes con clínica o laboratorio que orienten a una infección por VHS y virus de varicela-zoster (VVZ). Se deberá vacunar a todos los pacientes con cáncer contra virus de influenza estacional; el momento óptimo para la vacunación es 2 semanas antes de recibir un ciclo de quimioterapia o 1 semana después del último ciclo^{2,3}. En pacientes con influenza confirmada por laboratorio o clínica compatible, deben recibir tratamiento empírico con inhibidores de neuraminidasa^{2,3}.

Tratamiento empírico en neutropenia febril

Las consideraciones generales de para el manejo de neutropenia febril en un paciente de alto riesgo recomiendan iniciar tratamiento empírico en un lapso menor de 2 horas del inicio del cuadro y algunos estudios recomiendan en la primera hora ya que esto se asocia a un incremento en la supervivencia, inclusive se refiere que con cada hora que pasa sin iniciar el tratamiento la mortalidad aumenta un 7.6% en forma progresiva durante las primeras 6 horas.² La recomendación es usar un beta-lactámico con acción anti pseudomona, tal como cefepima, un carbapenem (meropenem o imipenem-cilastatina), o piperacilina-tazobactam³. Otros antimicrobianos (aminoglucósidos,

fluoroquinolonas y / o vancomicina) puede ser añadido a la pauta inicial de tratamiento en caso de complicaciones (por ejemplo, hipotensión) o si se sospecha de un agente causal con sensibilidad a estos (en el caso de la vancomicina: infección de catéter, piel, tejidos blandos, inestabilidad hemodinámica), pero, no es una recomendación de primera línea³. Guías europeas recomiendan añadir al manejo un aminoglucosido cuando en combinación con una cefalosporina, peso, no ha demostrado que esto mejore la eficacia².

Si vancomicina u otro agente activo contra gram-positivos, se añaden al régimen inicial por razones clínicas y no se encuentran cultivos positivos se debe suspender el régimen de tratamiento a más tardar en 2 a 3 días. Al igual que con vancomicina, los nuevos agentes contra gram-positivos como linezolid, tigeciclina o la daptomicina, no tienen ningún papel demostrado en la cobertura empírica de rutina y pueden desencadenar la aparición de resistencia^{2,3,4,5}.

En casos en los que hay sospecha de infecciones por microorganismos resistentes se debe considerar lo siguiente:

- a) *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (SAMR): Adición temprana de vancomicina, linezolid o daptomicina.
- b) Enterococos resistentes a vancomicina (ERV): Considerar la posibilidad de adición temprana de linezolid o daptomicina.
- c) Microorganismos productores de beta-lactamasas (MBL) Considerar el uso temprano de un carbapenem.
- d) *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasas (KPC) considerar el uso de tigeciclina y colestín^{2,3}.

Es importante puntualizar que la presencia de MBL principalmente entre las especies de *Klebsiella* y *E. coli*, confieren una amplia gama de resistencia a los antibióticos b-lactámicos. Estos patógenos son susceptibles a menudo sólo a los carbapenémicos, como imipenem o meropenem. Organismos productores de carbapenemasas aislados de las especies de *Klebsiella* y *Pseudomonas aeruginosa* tienen sido reportados como causantes de infecciones que son resistentes a los carbapenémicos. Además especies gram-positivas, tales como SAMR y ERV, se han vuelto más comunes y se presentan hasta en el 20% y > 50% respectivamente^{3,6,25}.

Los microorganismos con mayor frecuencia aislados en la actualidad en los cultivos de pacientes con neutropenia febril son Gram-negativos. En el siguiente cuadro, se muestran los patógenos más comúnmente aislados en los cultivos^{7,8,9} Cuadro B.

Cuadro B. Patógenos bacterianos aislados con mas frecuencia en pacientes con neutropenia febril.	
Gram-positivos Estafilococo coagulasa-negativo, Estafilococo aureus y Estafilococo aureus metilino resistente, Especies de enterococo. Estreptococo viridians, Streptococo pneumoniae, Streptococo pyogenes.	
Gram-negativos Escherichia coli, Especies de Klebsiella , Especies de enterobacter Pseudomona aeruginosa, Especies de Citrobacter, Especies de Acinetobacter, Stenotrophomonas maltophilia.	

Se puede sospechar el causante de un cuadro de neutropenia febril por el órgano afectado. En el cuadro C, se muestran algunos de los microorganismos más comunes de acuerdo al órgano afectado².

Cuadro C. Microorganismos mas comunes de neutropenia febril de acuerdo a su localización.	
Origen de la infección	Patógeno mas común
Desconocido	Estafilococo coagulasa negativo, Escherichia coli, Enterococcus.
Pulmón	Pseudomonas aeruginosa, Neumococo alfa hemolítico, especies de Acinetobacter.
Abdomen	E. coli, Pseudomonas aeruginosa, especies de Clostridium Especies de Enterococcus, Especies de Klebsiella.
Urogenital	E. coli, Klebsiella, P. aeruginosa
Tejidos blandos.	Staphylococcus aureus, Streptococo alfa-hemolitico
Cateter venoso central	Staphylococo coagulasa negativo, Corynebacteriae, Propionibacterium, Candida albicans, Candida tropicalis

La mayoría de los pacientes que son alérgicos a penicilinas toleran las cefalosporinas, pero, los que tienen un historial de hipersensibilidad de tipo inmediato (por ejemplo, urticaria y broncoespasmo) deben ser tratados con ciprofloxacino más clindamicina o aztreonam más vancomicina ^{2,3,4,5,6}.

La modificación del esquema antibiótico empleado debe estar basada en los resultados de cultivos. En caso de fiebre persistente en un paciente estable hemodinámicamente y sin datos de infección no deberá modificarse el tratamiento a menos que haya sospecha de un foco infeccioso o resultados de cultivos que ameriten cambio de régimen antibiótico ^{3,4,6}.

Si un paciente permanece hemodinámicamente inestable después del haberse aplicado las dosis iniciales de tratamiento empírico, debe añadirse antibióticos que cubran hongos, gran-positivos, gran-negativos y anaerobios.

La diarrea debe ser evaluada mediante la búsqueda de la toxina de C. difficile El tratamiento empírico de la C. difficile con vancomicina o metronidazol por vía oral pueden ser empleados para los pacientes con síntomas de dolor

abdominal y diarrea, hasta que los resultados del diagnóstico están disponibles o si la infección por *C. difficile* una fuerte sospecha clínica. Una tomografía computarizada de abdomen puede ser útil en pacientes con neutropenia febril que tienen dolor abdominal y / o diarrea, para evaluar la posibilidad de enterocolitis neutropénica. La tomografía de tórax y los senos paranasales se recomienda para pacientes de alto riesgo, para evaluar una infección micótica invasiva oculta^{2,3,4,5}.

La selección final de un determinado tratamiento antibiótico empírico debe basarse en el estado de riesgo del paciente, la localización de signos o síntomas de infección y en especial sobre las tendencias en la epidemiología de los agentes patógenos causantes de infecciones en pacientes neutropénicos, con especial atención a los patrones locales, e incluso los de la colonización bacteriana y la resistencia^{3,5,6}.

En pacientes de bajo riesgo, el tratamiento con ciprofloxacino más amoxicilina-ácido clavulánico está indicado. Otras alternativas son la combinación de amoxicilina con clindamicina o monoterapia con levofloxacino.

Tratamiento antimicótico empírico

Los hongos rara vez son identificados como la primera causa de la fiebre a principios del curso de la neutropenia, generalmente se les encuentran después de la primera semana de neutropenia prolongada y manejo antibiótico empírico. Las levaduras, sobre todo especies de *Candida*, puede causar infecciones superficiales de las mucosas (por ejemplo, aftas), esto facilitado por la mucositis derivada de la quimioterapia permitiendo a especies de *Candida* entrar en el torrente sanguíneo.

Las candidiasis profundas como enfermedad hepática o hepato-esplénica, esofagitis, endocarditis, son mucho menos comunes. *Aspergillus* puede causar una infección potencialmente mortal de los senos paranasales y pulmones, normalmente después de más de 2 semanas de la neutropenia.

Cuando la fiebre persiste por más de 4 a 7 días a pesar de tratamiento antibiótico apropiado y se espera que persista la neutropenia por más de 7 días, debe iniciarse manejo con antimicóticos^{3,4,5}. Otras indicaciones para inicio de tratamiento antimicótico son la presencia de estudios radiográficos de tórax y tomografía computarizada de senos paranasales con signos de infección fúngica, resultados de pruebas serológicas positivas o la recuperación de los hongos (tales como *Candida* o *Aspergillus*).

El tipo de antimicótico a usar es controvertido, no existe un consenso sobre el antimicótico idóneo; existe consenso sobre la necesidad de cambiar el antimicótico profiláctico oral a terapia intravenosa³.

En general el uso de fluconazol en pacientes de alto riesgo en forma preventiva es aceptable, algunos estudios indican que reduce el riesgo de infecciones micóticas profundas^{1,2,3,4}. La anfotericina B (Un antifúngico poliénico) ha sido la elección empírica estándar durante más de 3 décadas, sin embargo, un número de ensayos han identificado las funciones de los otros agentes antifúngicos, como la anfotericina liposomal B, la anfotericina B de dispersión coloidal, anfotericina B complejo lipídico (formulaciones alternativas de la anfotericina B), itraconazol o voriconazol y caspofungina (la primera antimicótico equinocandina está disponible). Ninguna ha demostrado ventaja sobre el tratamiento antimicótico empírico, pero si sobre los efectos adversos.

Existen dos pruebas serológicas, el b-(1-3)-glucano D prueba y la prueba de galactomanano, que puede ayudar en la detección de común infecciones fúngicas invasivas en pacientes de alto riesgo

Tratamiento antiviral empírico

Los pacientes positivos para Herpes virus simple en tratamiento con fase de inducción a la remisión o en trasplante alogénico de células tronco, pacientes con evidencia clínica de varicela o por laboratorio enfermedad activa; deben recibir profilaxis con aciclovir. La vacuna contra influenza debe aplicarse anualmente en todos los pacientes. En el caso de pacientes con influenza activa deben recibir tratamiento con inhibidores de neuraminidasa³.

Consideraciones especiales al tratamiento empírico

Infecciones asociadas a catéter.

La presencia de hemocultivos positivos tomados de una acceso venoso central y de una vena periférica con 120 minutos de diferencia sugieren una infección de la vía central asociada a infección sistémica del torrente sanguíneo. En estos casos si se documenta infección por *S. aureus*, *P. aeruginosa*, hongos, o micobacterias, se presente sepsis, trombos sépticos, inestabilidad hemodinámica, fiebre por mas de 72 hrs a pesar de tratamiento antibiótico adecuado o infección en el sitio de inserción del catéter, esta indicada la remoción del catéter venoso central^{2,3,6}.

Las guías de la IDSA mencionan que en el caso de infecciones por estafilococo coagulasa-negativos el catéter puede ser mantenido con una terapia antibiótica

apropiada. El tratamiento prolongado (4-6 semanas) se recomienda para infecciones de una vía central complicada, que se define como la presencia de infección profunda de tejidos blandos, endocarditis, trombosis séptica, bacteriemia o fungemia persistentes que se documentan 72 horas después del retiro del catéter a pesar de tratamiento antibiótico apropiado^{1,3,6}.

Termino del tratamiento.

El tratamiento debe darse por concluido en pacientes con infección documentada clínica y microbiológicamente cuando el periodo de tratamiento antibiótico haya concluido (la duración estándar va de 10 a 14 días), la cuenta de neutrófilos sea mayor a 500 células/mm³ y no haya síntomas ni signos de infección.

En el caso de pacientes en los que no se haya documentado el origen de la fiebre, deberá suspenderse el tratamiento al tener una cifra de neutrófilos mayor a 500 células/mm³ y haber concluido el régimen antibiótico establecido. En aquellos pacientes que concluyeron el tratamiento antibiótico y sin signos o síntomas de infección, pero, con menos de 500 neutrófilos se puede suspender el antibiótico intravenoso y pasar a un régimen oral de tratamiento^{2,3}.

Un paciente recuperado de un episodio de neutropenia febril con un esquema antibiótico concluido y con un conteo de neutrófilos totales >500 mm³ puede ser dado de alta siempre y cuando su curso de internamiento haya durado menos de 8 días y tenga un ECOG de mas de 2. Estudios demuestran que un paciente que no cumple estas características tienen un alto riesgo de reingreso hospitalario por un cuadro de fiebre.

Uso de Factores Estimulantes de Colonias

En todos los pacientes con neutropenia febril, esta indicado el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos (FSC), se ha demostrado que su uso reduce la incidencia de fiebre neutropenica, la mortalidad asociada a infecciones y la mortalidad asociada a otras causas^{1,3,5}.

Medidas ambientales en el manejo de neutropenia febril.

El lavado de manos antes y después de tener contacto con cada paciente es el método mas efectivo para prevenir infecciones intrahospitalarias. Los pacientes neutropénicos debieran estar aislados y en el caso particular de pacientes con TCPH es necesario usar habitaciones especiales con filtros de aire y flujo laminar así como manejo con técnica estéril. No debe haber dentro de la

habitación plantas animales o flores, el uso de cubre-bocas por parte del personal y los pacientes esta indicado.

La alimentación consiste en proporcionar todos los alimentos cocidos. El uso de frutas y verduras no cocidas no aumenta el riesgo de infección grave o muerte^{2,3}.

Los pacientes deben tomar duchas diarias durante toda la hospitalización. También se deben incluir todos los días inspección de lugares de la piel que puedan ser portales de infección (por ejemplo, el perineo y los sitios de acceso intravascular). Los pacientes deben mantener una buena higiene perineal, hay que mantener una limpieza más cuidadosa perineal después de evacuar y secar bien después necesidad de orinar. Las mujeres deben asearse de frente hacia atrás para evitar contaminación con materia fecal. Las pacientes inmunocomprometidas no deben usar tampones. Los termómetros rectales, enemas, supositorios, y el examen rectal están contraindicados para los pacientes con neutropenia.

La higiene oral y dental es básica, se debe mantener enjuagues orales hasta 6 veces al día con bicarbonato de sodio o cloruro de sodio, el cepillado dental se recomienda mas de 2 veces al día, el uso de prótesis dentales debe eliminarse durante todo el período que dure la neutropenia.

Para los médicos, familiares y demás trabajadores que entren en contacto con el paciente, se recomienda vacunación contra la gripe anual, sarampión, paperas, rubéola y varicela. Los trabajadores sanitarios o visitantes que se encuentran con síntomas de infecciones transmisibles por el contacto del aire, las gotas o directo (por ejemplo, VZV infección, gastroenteritis infecciosa, lesiones de HSV en los labios o dedos, y las infecciones respiratorias altas) no debe participar en el cuidado del paciente a menos que se use una barrera adecuada (Por ejemplo, máscara y guantes).

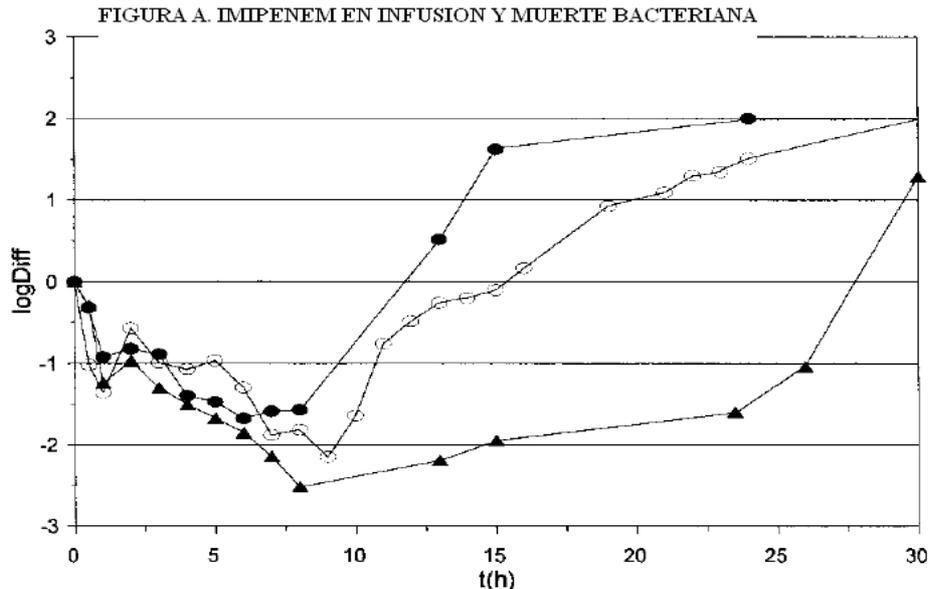
Antibióticos en infusión

La administración de beta-lactámicos y carbapenemes a través de la infusión prolongada o continua se ha utilizado en adultos y niños para optimizar la exposición al fármaco y los resultados clínicos (17,19,23,24,27,28,). Para entender esto, es necesario explicar algunos conceptos básicos de farmacodinamia La potencia de los antimicrobianos se determina in vitro por la menor concentración de antibiótico requerida para inhibir el crecimiento visual del organismo de ensayo (concentración mínima inhibitoria [CIM]) y la interpretación de estos valores es directa, a menor CIM el más potente del compuesto ^{27,28, 31,32}.

El factor que mejor predice la muerte bacteriana es el tiempo durante el cual la concentración de la droga libre (no unida a las proteínas plasmáticas) excede la concentración inhibitoria mínima ($fT > CIM$). No es necesario que los niveles libres permanezcan por encima de la CIM durante todo el intervalo entre las dosis. De hecho, el efecto bactericida máximo habitualmente se logra cuando la concentración de la droga libre supera a la CIM del periodo entre dosis entre el 60% al 70% para las cefalosporinas, el 50% para penicilinas o el 40% para carbapenémicos²¹. La $fT > CIM$ requerida detener el crecimiento bacteriano (efecto bacteriostático) es 20% para los carbapenems, el 30% de las penicilinas, y 40% para las cefalosporinas contra gram-negativos^{27,29, 36}.

Al considerar los resultados de tratar a los pacientes con infección hay 3 factores involucrados: el paciente, el patógeno, y la droga. Dentro de esta tríada, el único factor modificable es la droga, permitiendo la manipulación tanto de selección de antibióticos y el régimen de dosificación. Con respecto a la pauta de dosificación, hay 3 maneras de alterar la $fT > CIM$: cambios en la dosis, intervalo de dosificación, y en el tiempo de infusión. De estos métodos, las modificaciones de dosis ofrecen el menor beneficio en el cambio de $fT > CIM$.^{29,36} Por ejemplo, en un CIM de 32 mg/ml, aumentando la dosis de piperacilina-tazobactam de 3.375 g (30 minutos de infusión) a 4,5 g (30-minutos de infusión) se obtiene como resultado un aumento mínimo de $fT > MIC$. Sin embargo, disminuyendo el intervalo de dosificación o aumentando la longitud de infusión se puede tener efectos considerables sobre $fT > MIC$.²⁹

En el caso de los carbapenémicos, durante un corto tiempo de infusión de 1 g de imipenem una o tres veces al día, las concentraciones séricas de este cayeron por debajo de la CIM para el organismo de del ensayo (1 mg/ml) 6 h después de la aplicación de la primera dosis. Poco después, se produjo un nuevo crecimiento bacteriano. Durante infusión continua de 1 g de fármaco se mantuvo un nivel estacionario de 3 mg/ml, la concentración de fármaco en suero no descendió por debajo del MIC hasta el final de la infusión (23,5h); y hasta ese momento no gavia crecimiento bacteriano visible (Figura A).^{20,21 30}



Curvas de muerte bacteriana resultantes de la simulación con administración de una sola dosis en infusión corta de antibiótico ●, tres dosis con infusiones cortas cada 8h ○, y administración en infusión continua de 1 g de imipenem ▲

El modelo de simulación de Monte Carlo es un modelo matemático mediante el cual los parámetros farmacodinámicos se aplican a la práctica clínica. El procedimiento incorpora la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos de un paciente a otro en la predicción de la exposición farmacológica o el perfil de la concentración y el tiempo para un amplio número de enfermos.²⁹

En un estudio realizado con modelo in vitro dinámico se compararon los efectos antimicrobianos de imipenem (CIM, 1 mg/L) y meropenem (MIC, 0,25 mg / ml) sobre *Pseudomona aeruginosa*. Los antibióticos se administraron ya sea como infusiones de corta duración una vez o tres veces al día o como infusiones continuas de 24 horas. Se realizaron curvas para medir el tiempo hasta la muerte bacteriana (DT) la constante de velocidad de muerte bacteriana (Ka), la máxima reducción de colonias (MR), y el período de tiempo hasta que el crecimiento bacteriano se produjo (tr). El tiempo de crecimiento bacteriano más largo fue con infusiones continuas de más de 24 h, que corresponde a los niveles estacionarios de de 3 mg/ml para imipenem (tres veces mayor a la CIM requerida) y 2,5 mg/ml para meropenem. A pesar de la menor concentración inhibitoria mínima de meropenem, imipenem fue ligeramente más eficaz que meropenem para disminuir el crecimiento bacteriano.²⁸

En un estudio prospectivo, clínico aleatorizado y controlado publicado en 2007, un grupo de pacientes en una unidad de cuidados intensivos recibieron una dosis de carga de 1g/1g de imipenem y cilastatina (como una infusión de corta duración) en el momento cero, seguido de 2g/2g imipenem-cilastatina en 24 horas como una infusión continua durante 3 días, o 1g/1g de imipenem-cilastatina tres veces al día como una infusión a corto plazo de 3 días (dosis diaria total, 3g/3g). se utilizó el sistema de simulación de Monte Carlo para la

evaluación farmacodinámica con el objetivo de 40% fT> MIC. La probabilidad de que se lograra del objetivo por el MIC para la infusión intermitente fue > 90% CIM de 1 a 2 mg / litro. El valor correspondiente para la infusión continua fue de 2 a 4 mg / litro. ²⁵

Se ha demostrado también que la concentración inhibitoria mínima de 1 mg / L (CIM₉₀ 1mg/L) es alcanzada con dosis de 3 g de imipenem al día, dosis menores (2g/día) solo logran esta meta en 53% de los pacientes. ²⁴

La infusión estándar de 0.5 hr de la mayoría de los antibióticos da lugar a metas muy por debajo de las esperadas en cuanto a la CIM requerida para la mayoría de los agentes antibióticos. Infusiones de 3 horas han demostrado una mejoría de la CIM de cefepima (79 a 100%), ceftazidima (80 a 100%), imipenem (41 a 91%), y meropenem (33 a 97%), la excepción a sido Piperacilina / tazobactam la cual no pudo lograr un incremento > 21% para cualquier régimen de dosificación. ^{19, 33,34,35}

Las estrategias de infusión prolongada y continua de dosificación mejoran la probabilidad obtener mayor efecto bactericida y bacteriostático en especial para los carbapenemes (imipenem y meropenem).¹⁷

Planteamiento del problema

La presencia de neutropenia febril en pacientes hematológicos es una de las complicaciones mas comunes y mas temidas, que pueden llevar a la muerte en forma rápida al paciente.

Gran parte del éxito del tratamiento en un paciente con una enfermedad onco-hematológica, esta destinado a prevenir la presencia de infecciones con el uso de medidas antibióticas profilácticas y de higiene estrictas; sin embargo, a pesar de esto, una gran parte de los pacientes presentan durante el curso de su tratamiento cuadros de neutropenia severa y fiebre. Estos pacientes casi invariablemente tendrán una evolución hacia la sepsis.

En la actualidad se ha probado el beneficio del tratamiento con altas dosis de antibióticos en pacientes no inmunocomprometidos con sepsis. Actualmente las guías y lineamientos para el manejo de neutropenia febril comprenden el uso agresivo de antibióticos principalmente de cefalosporinas de tercera generación, carbapenemes y aminoglicosidos como primera línea de tratamiento, pero, a dosis estándar, similares a las usadas para tratar otros padecimientos.

El objetivo de este estudio es valorar si existe beneficio en el uso de antibióticos de primera línea a altas dosis en infusión en pacientes con neutropenia febril, con la finalidad de detener en forma rápida la evolución hacia la sepsis.

Justificación

La neutropenia febril secundaria al tratamiento quimioterapéutico es la principal causa de mortalidad y morbilidad en pacientes con leucemia aguda.

Estudios realizados en el Hospital General de México muestran que el 75% de las muertes durante la fase de tratamiento de inducción a la remisión en pacientes con leucemia aguda mieloblástica son causadas por infecciones asociadas a neutropenia. Durante la fase de consolidación las infecciones fueron la causa del 84.61% de las muertes.^{12,13}

No se han realizado estudios que evalúen las estrategias de tratamiento antibiótico en pacientes con neutropenia febril en nuestra institución.

Es evidente que la principal causa de mortalidad en nuestros pacientes son los procesos infecciosos relacionados a neutropenia secundaria al tratamiento quimioterapéutico, por lo que es necesario evaluar las estrategias de tratamiento empleadas, los esquemas antibióticos usados y su eficacia para corregir posibles errores y determinar que estrategia mejoraría la respuesta de nuestros pacientes y por tanto su sobrevida.

Hipótesis.

La terapia antibiótica empírica con imipenem en infusión mejora el éxito y acorta el tiempo de fiebre en adultos con leucemia aguda y neutropenia febril.

En la actualidad el espectro de microorganismos causales de neutropenia febril se encuentra cambiando, nos enfrentamos a que la gran mayoría de los cultivos realizados en estos pacientes demuestran la existencia de infecciones por gran-negativos resistentes a terapias habituales con cefalosporinas, por lo que es necesario cambiar la estrategia inicial de tratamiento empírico y elegir como primera línea un fármaco con sensibilidad probada contra estos microorganismos resistentes como lo son los carbapenémicos. Diversos estudios han demostrado que el uso de antibióticos a infusión mejora y mantiene la concentración inhibitoria mínima de estos fármacos, lo cual a su vez aumenta la respuesta clínica y disminuye el riesgo de crear resistencia. El uso de imipenem a infusión continua mejoraría el éxito, acortaría el periodo de fiebre y disminuiría el riesgo de incremento de resistencia bacteriana en pacientes con neutropenia febril, debido a su mejor espectro sobre microorganismos resistentes, al mantener en forma continúa mayores niveles de concentración inhibitoria mínima requeridos lo cual incrementa su efecto bactericida y bacteriostático.

Objetivos.

Objetivo Primario.

Valorar el impacto de la estrategia con imipenem a infusión, sobre el éxito en el tratamiento de la neutropenia febril en pacientes con leucemia aguda.

Objetivos secundarios.

Determinar si el uso de cefepime o imipenem a infusión acorta el periodo de fiebre en pacientes con neutropenia febril en comparación con el uso de cefepime o imipenem cilastatina en bolo

Determinar si el uso de cefepime o imipenem/cilastatina a infusión tiene mayor éxito como estrategia de tratamiento que el uso de los mismos a dosis en bolo.

Determinar si el uso de cefepime o imipenem/cilastatina a infusión tiene menor mortalidad en el tratamiento de la neutropenia febril en comparación con la estrategia de tratamiento a dosis en bolo.

Determinar cual estrategia de tratamiento: cefepime o imipenem/cilastatina a infusión implica mayor número de fracasos entendiendo por estos el cambio a segunda línea de antibiótico.

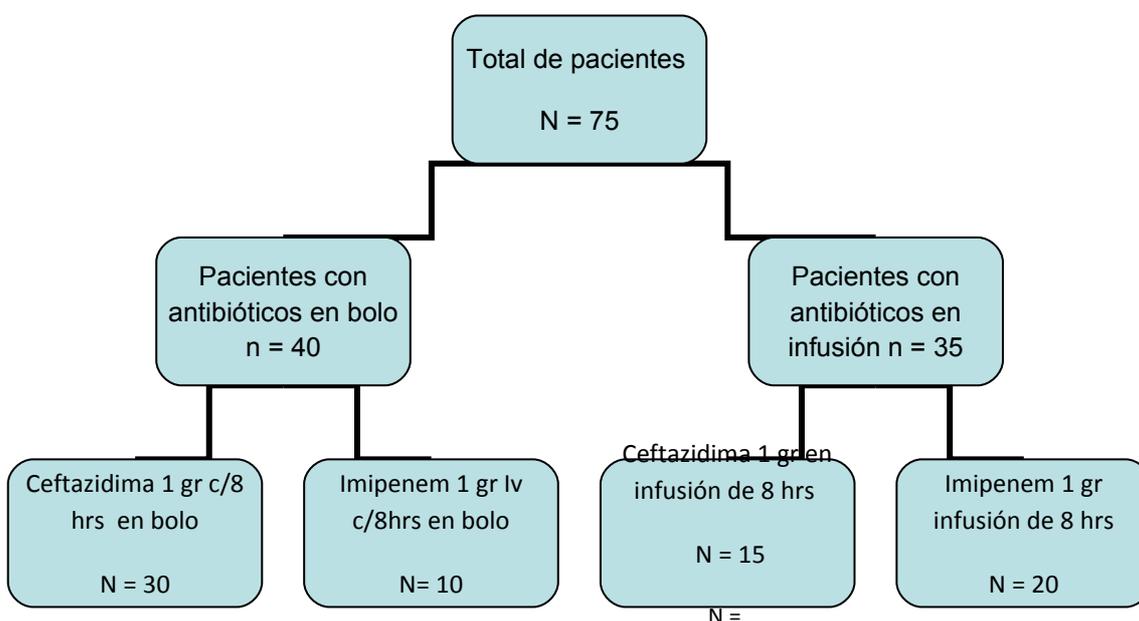
Determinar otras variables que se encuentren asociadas al éxito o fracaso de tratamiento como son el tipo de leucemia, el puntaje de riesgo de la misma, la edad del paciente, las cifras de neutrófilos al inicio de la fiebre, los valores de albúmina y DHL.

Comparar los resultados de los cultivos (hemocultivos, urocultivos, exudado faríngeo) realizados con la estrategia de tratamiento empleada y su asociación con el éxito o fracaso de las mismas.

Metodología

Tipo y diseño del estudio

Se trata de un estudio analítico-observacional de casos y controles, se usaron dos grupos de pacientes uno bajo tratamiento con antibióticos administrados en bolo y otro bajo tratamiento con antibióticos en infusión, en ambos brazos tenemos dos tipos de pacientes unos tratados con una cefalosporina de tercera generación (ceftazidima) y por otro un carbapenem (imipenem). La distribución de los pacientes en los brazos de estudio quedo de la siguiente manera.



Población y tamaño de la muestra

Se seleccionaron pacientes diagnosticados con leucemia aguda mieloide o linfoide en un periodo de un año de mayo de 2011 a mayo de 2012.

Pacientes con diagnóstico de leucemia aguda linfoide y mieloide, que se encuentren en tratamiento quimioterapéutico de inducción o consolidación en un periodo de julio de 2011 a julio de 2012.

$$n = \frac{k^2 \cdot p \cdot q \cdot N}{(e^2 \cdot (N-1)) + k^2 \cdot p \cdot q}$$

N: total de pacientes con leucemia aguda linfoide y mieloide ingresados por año es de 105 en promedio

K: 1.95 usando un intervalo de confianza del 95%

e: usaremos un error de muestra de 5%

p y q usaremos una p y q estándar de 0.5

Se calculo una muestra de 82 pacientes.

Criterios de inclusión

Pacientes con una edad igual o mayor de 18 años y menos de 70 años, en tratamiento quimioterapéutico de inducción o consolidación.

Diagnóstico de leucemia aguda mieloide o linfoide

Presencia de neutropenia febril alto riesgo.

Tratamiento antibiótico con cefalosporinas de tercera generación y/o carbapenemicos como primera o segunda línea.

Presencia del episodio de neutropenia febril durante la fase de inducción a remisión o consolidación en caso de LAM

Criterios de exclusión

Tener menos de 18 años de edad o más de 70 años

Pacientes embarazadas.

Pacientes con hipersensibilidad conocida a carbapenemes o cefalosporinas.

Pacientes con insuficiencia renal crónica conocida

Diagnóstico diferente a los mencionados en los criterios de inclusión.

Presencia de fiebre, pero, sin neutropenia.

Pacientes en tratamiento paliativo o en una fase tratamiento de distinta a la mencionada.

Criterios de eliminación

Presencia de reacción alérgica de cualquier tipo, a los antibióticos que implique su suspensión.

Pacientes con cualquier reacción adversa asociada al uso de antibióticos empleados durante su tratamiento

Muerte por causa diferente a neutropenia febril y sus complicaciones como sepsis y choque séptico.

Pacientes con expediente o datos incompletos respecto a los puntos a evaluar.

Pacientes con falla renal agua.

Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas

Fiebre.

Dependiente, numérica, continúa

Se considero una medición de un pico sostenido igual o mayor a 38 grados centígrados por una hora o un solo pico igual o mayor de 38.3 grados como fiebre y señal de alarma para el inicio de tratamiento antibiótico.

La ausencia cualquier pico de elevación térmica de cualquier grado arriba de 37 grados centígrados por un lapso de 72 hr se considero como conclusión del evento febril.

Debido a las nuevas disposiciones en materia en nuestro país que impiden el uso de termómetros de mercurio, se emplearon termómetros digitales

infrarrojos de la marca Microlife modelo FR1DM1. La medición de la temperatura con este tipo de termómetros se realiza a nivel de la frente y tiene la ventaja de evitar el contacto del termómetro con el paciente disminuyendo el riesgo de transmisión cruzada de bacterias.

Mortalidad.

Dependiente, categórica, nominal

Se consideraron aquellos pacientes que fallecieron durante el periodo de tratamiento del cuadro de neutropenia febril y cuya causa del fallecimiento se encontrara relacionada con el mismo y no con otra causa como hemorragia por ejemplo.

Éxito del esquema de tratamiento

Dependiente, categórica, nominal

Se considerará como éxito del esquema antibiótico usado a la remisión de la fiebre entendiendo por esta la ausencia de cualquier pico de hipertermia mayor de 37 grados centígrados durante un lapso de 72 horas contando a partir de la última elevación térmica. Así mismo se considero un éxito la ausencia de necesidad de un esquema de tratamiento antibiótico de segunda línea.

Fracaso del esquema de tratamiento

Dependiente, categórica, nominal

Se considera un fracaso a la necesidad del cambio de esquema de tratamiento antibiótico debido a la continuidad de picos febriles y/o a la defunción del paciente asociada únicamente al cuadro de neutropenia febril.

Estrategia antibiótica

Independiente categórica.

Se evaluaron cuatro estrategias antibióticas:

Estrategia 0: Ceftazidima a dosis de 1 gr cada 8 hrs en bolo combinado con amikacina 1 gr cada 24hrs en bolo.

La administración de ceftazidima se realizo diluyendo 1 gr en 50 ml de NaCl al 0.9% intravenoso para administrar en 10 minutos. La administración de amikacina se realizo al menos con 3 hrs de diferencia de la ceftazidima para evitar la mezcla de estos para evitar el posible efecto de precipitación que se presenta al administrar al mismo tiempo estos antibióticos. La amikacina se administro diluida en 200 ml de NaCl al 0.9% intravenosa para 30 minutos.

La dosis de amikacina empleada se baso en la mayor CIM de acuerdo a estudios.³³

Estrategia 1: Ceftazidima a dosis de 1 gr diluido en la solución parenteral de NaCl para infusión continúa de 8 hrs cada 8 hrs. En dicho caso la administración de amikacina se realizo a través de otro acceso venoso para evitar la incompatibilidad de estos antibióticos.

Estrategia 2: Imipenem/cilastatina a dosis de 1 gr de imipenem mas 1 gr de cilastatina intravenoso diluido en 100 ml de NaCl al 0.9% en infusión de 30 minutos administrado cada 8 hrs. Nos basamos en estudios que demuestran

que a esta dosis se alcanza la CIM en más del 90% de los pacientes, por lo que se considera una dosis estándar en pacientes con neutropenia febril.^{26, 27}

Estrategia 3: Imipenem/cilastatina a dosis de 1 gr de imipenem mas 1 gr de cilastatina intravenoso diluido en 100 ml de NaCl al 0.9% en infusión continua de 8 horas cada 8 hrs.

Edad

Independiente, cuantitativa, discreta.

La edad de los pacientes se consignará en años

Cuenta de neutrófilos al inicio de tratamiento

Independiente, numérica, continua.

Se considerará la cuenta total de neutrófilos tomada al inicio de la fiebre consideraremos neutropenia como una cifra de neutrófilos menor de 500 células por mm³ o una cuenta que se espere descienda a menos de 1000 x mm³ en las 48 hrs posteriores al inicio de la fiebre.

Para valorar el efecto de la neutropenia sobre el desenlace de cada uno de los casos se dividió a los pacientes en dos grupos, aquellos con una cuenta inicial de neutrófilos de ≥ 200 mm³ y por otro lado aquellos con una cifra inicial de <200 neutrófilos³.

Grado de riesgo de la leucemia

Independiente, categórica, ordinal.

El riesgo de la leucemia aguda linfoblástica se clasificará en riesgo bajo, intermedio o alto de acuerdo

El riesgo de leucemia aguda mieloide se determinara de acuerdo a estudios de genética y PCR realizados a su ingreso

Tipo de leucemia LAL o LAM

Independiente categórica, nominal.

Se clasificara de acuerdo a los resultados de morfología (aspirado de médula osea) e inmunofenotipo, a los pacientes como Leucemia aguda linfoide o leucemia aguda mieloide.

Albumina sérica al inicio de fiebre

Independiente, numérica, continua. Se evaluara el valor de la albúmina en mg/dl tomada al inicio de la fiebre. Se tomara un valor 3 g/dl como punto para dividir a los pacientes en dos grupos aquellos con <3 g/dl y con ≥ 3 g/dl²².

Deshidrogenasa láctica al inicio de la fiebre.

Independiente, numérica, continua. Se evaluara el valor de la deshidrogenasa láctica (DHL) en U/L tomada al inicio de la fiebre.

Análisis Estadístico.

Se realizó un análisis descriptivo de la población para determinar los parámetros de tendencia central de las variables: edad, la cifra de neutrófilos

iniciales y albúmina. Se presenta así mismo, la distribución de frecuencias de otras variables categóricas: tipo de leucemia, riesgo y resultados de cultivos, estrategias de tratamiento contra éxitos, fracasos y duración de la fiebre.

Por medio del sistema SPSS se realizó un análisis paramétrico comparativo de medias (t de student) con un nivel de confianza de 95%, para determinar si hay diferencia estadísticamente significativa entre las diferentes estrategias de tratamiento y el éxito o fracaso del mismo, así como el tiempo de duración de la fiebre y la mortalidad. El mismo tipo de análisis paramétrico se empleó para determinar si la edad, cuenta inicial de neutrófilos, albúmina, deshidrogenasa láctica y riesgo de leucemia se relacionan con el éxito, duración de la fiebre y mortalidad de la neutropenia febril. Se consideró de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo con un nivel de confianza del 95%..

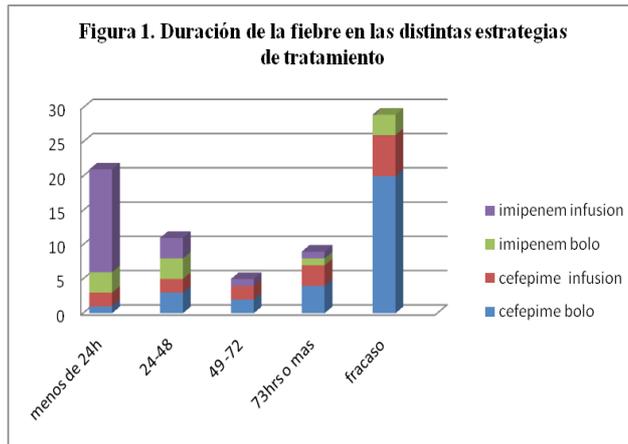
Resultados.

Se incluyeron en el estudio en total 75 pacientes con neutropenia febril los cuales fueron divididos en 4 grupos cada uno con una estrategia empírica de tratamiento de neutropenia febril de primera línea, la distribución de los casos y sus características se describen en el cuadro 1. Un total de 8 pacientes fueron excluidos del estudio debido a no contar con datos completos al recolectar la información requerida para el estudio.

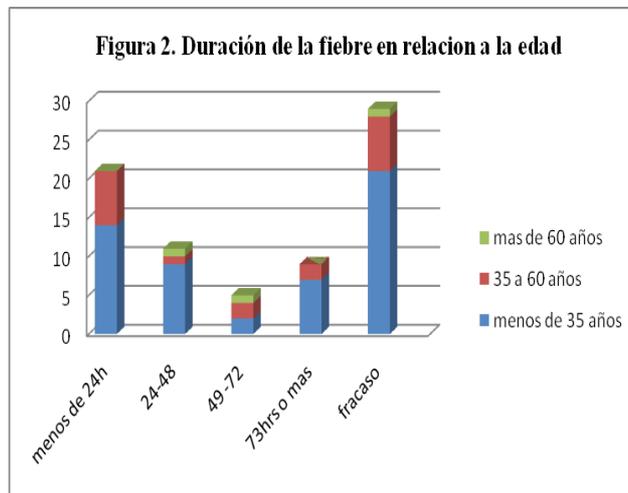
Cuadro 1. Características de la población					
	Cefalosporina en bolo n=30 (40%)	Cefalosporina en infusión n=15 (20%)	Imipenem en bolo n=10 (13%)	Imipenem en infusión n=20 (27%)	Total N=75 (100%)
EDAD					
Media	44.2	28.4	34.7	33	32.25
Mediana	44.5	29	35	33	31.0
Rango	18-69	18-61	18-69	19-52	18-69
GENERO					
Masculino	16 (53)	9 (60)	4 (40)	14 (70)	43 (57.3)
Femenino	14 (47)	6 (40)	6 (60)	6 (30)	32 (42.7)
LEUCEMIA					
Mieloide	13 (43)	4 (27)	3 (30)	10 (50)	30 (40)
Linfoide	17 (57)	11 (73)	7 (70)	10 (50)	45 (60)
RIESGO LAL					
Estandar	4 (24)	2 (18)	2 (29)	2 (20)	10 (22)
Alto	13 (76)	9 (82)	5 (71)	8 (80)	35 (78)
RIESGO LAM					
Bajo	1 (8)	1 (25)	0 (0)	1 (10)	3 (10)
Intermedio	9 (69)	3 (75)	2 (66)	8 (10)	22 (73)
Alto	3 (23)	0 (0)	1 (33)	1 (10)	5 (17)
QUIMIOTERAPIA DE LAL					
Inducción	17 (100)	11 (100)	7 (100)	10 (100)	45 (100)
Consolidación	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
QUIMIOTERAPIA DE LAM					
Inducción	7 (54)	2 (50)	0 (0)	4 (40)	13 (43)
Consolidación	6 (46)	2 (50)	3 (100)	6 (60)	17 (57)
DHL					
<200 U/L	16 (53.3)	5 (33.3)	5 (50)	10 (50)	36 (48)
≥ 200 U/L	14 (46.6)	10 (66.6)	5 (50)	10 (50)	39 (52)
Neutrófilos iniciales					
<0.2 x 10 ³	20 (66.6)	13 (86.6)	8 (80)	16 (80)	57 (76)
≥ 0.2 x 10 ³	10 (33.3)	2 (13.3)	2 (20)	4 (20)	18 (24)
Albumina					
< 3 g/dl	16 (53.3)	11 (73.3)	8 (80)	15 (75)	50 (66.7)
≥ 3 g/dl	14 (46.6)	4 (26.6)	2 (20)	5 (25)	25 (33.3)

LAL= Leucemia aguda linfoide, LAM= Leucemia aguda mieloide, DHL= deshidrogenasa láctica.

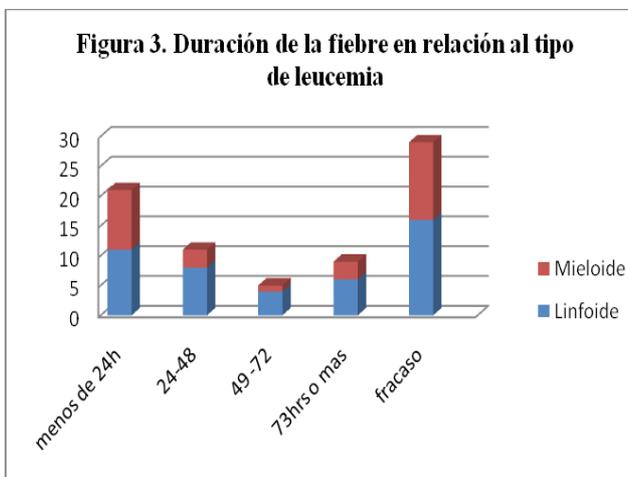
El mayor número de pacientes con menor tiempo de duración de la fiebre se encontro con la estrategia de tratamiento a base de imipenem en infusión (20%), por otra parte el mayor número de fracasos se encontro con el uso de cefepime en bolo (26.7%) (figura 1).



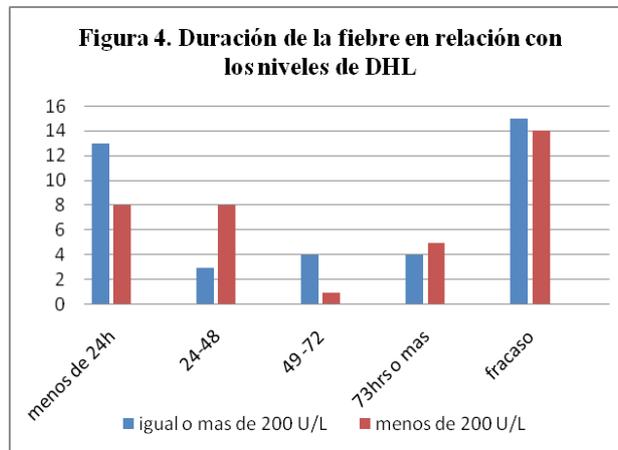
La duración de la fiebre en relación a la edad de los pacientes fue muy variable. El mayor porcentaje de pacientes con duración menor de 24 hrs se encontró en el grupo de menos de 35 años (18.7%) al igual que el mayor número de fracasos (28%) (figura 2).



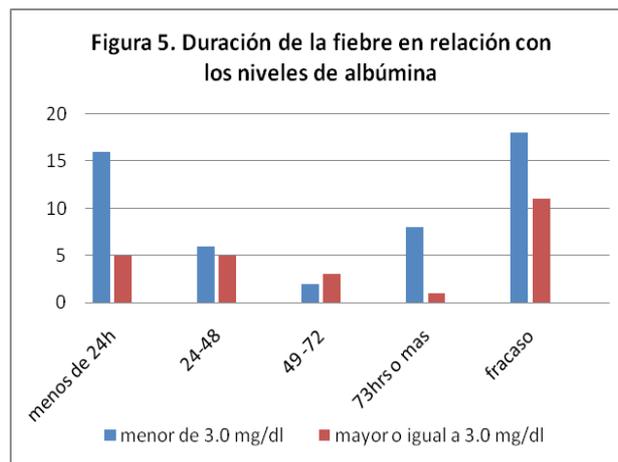
La duración de la fiebre fue similar en pacientes con leucemia linfoide y mieloide. El 51% de los casos con LAL y el 46.7% de las LAM tuvieron un periodo de fiebre menor o igual a 72 hr (figura 3).



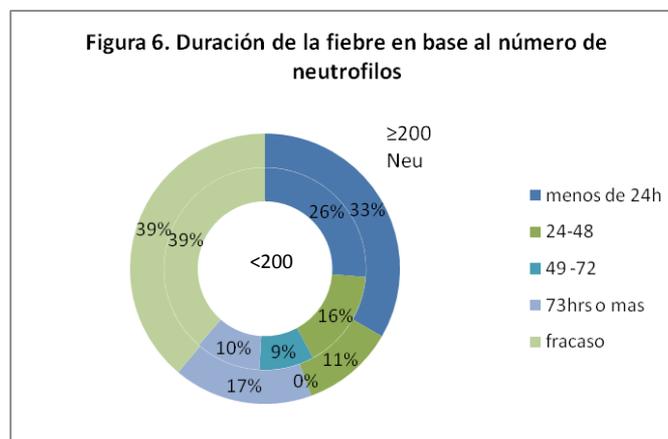
El mayor número de casos con menos de 24 hrs de fiebre se encontró en aquellos casos con una cifra de DHL igual o mayor de 200. El número de fracasos fue prácticamente igual en pacientes con DHL normal o alta (figura 4)

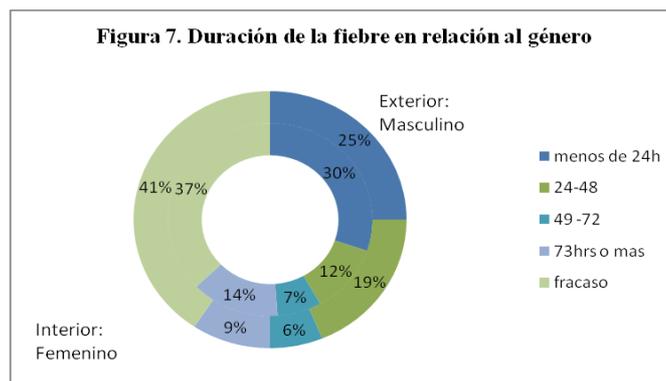


El mayor porcentaje de casos con fracaso de tratamiento y también con menos de 24 hrs de fiebre se encontró en el grupo de menos de 3 mg/dl de albúmina, por lo que a menos en forma descriptiva no parece haber alguna relación.

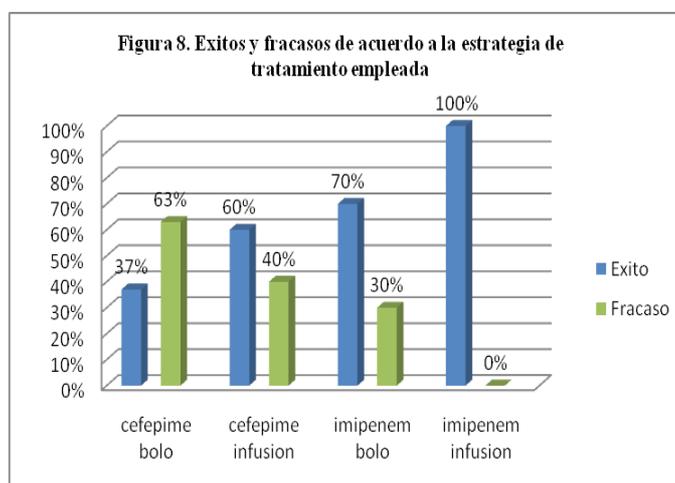


No se encontraron diferencias entre conteo de neutrófilos y el género con el porcentaje de fracasos o menor duración de la fiebre (figura 6 y 7).





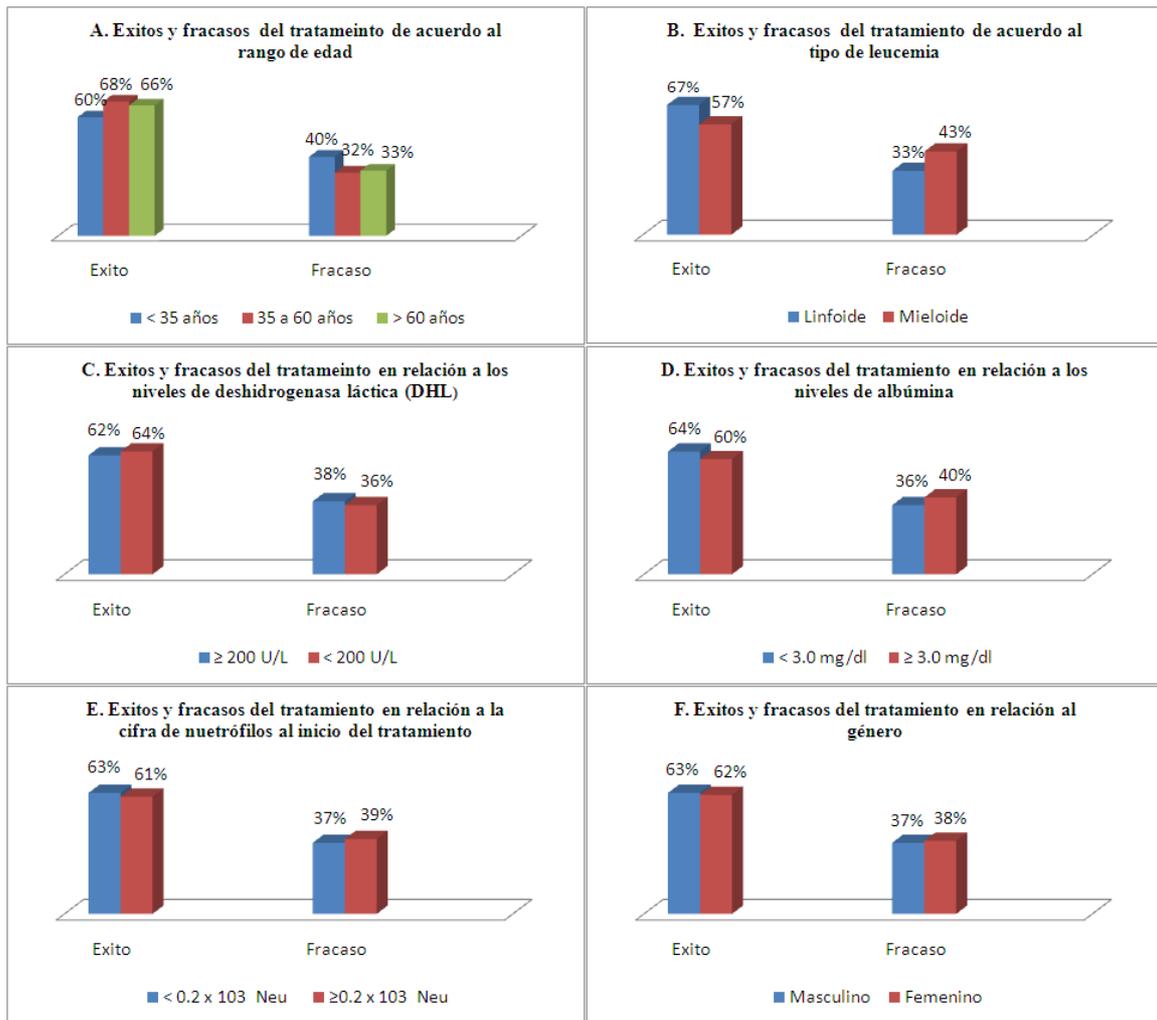
Con el uso de imipenem en infusión como estrategia de tratamiento empírico de primera línea se obtuvo un 100% de éxitos. El mayor porcentaje de fracasos con un 63% se obtuvo al emplear Cefepime en bolo como estrategia de tratamiento (figura 8).



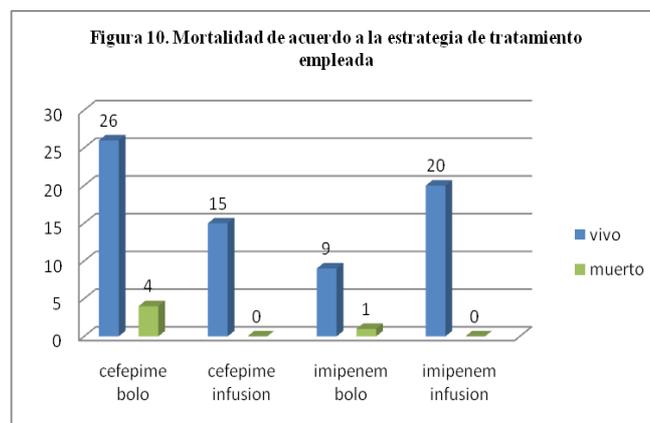
Fueron estudiadas otras variables en relación al éxito y fracaso del tratamiento; de estas variables el porcentaje de éxitos y fracasos fue muy similar con menos de 5% de diferencia para los distintos rangos de edad, los niveles de deshidrogenasa láctica (DHL), niveles de albúmina, cuenta de neutrófilos y género del paciente (figura 9 A,C,D,E,F).

La única diferencia importante se encontró en el tipo de leucemia. Observamos que entre los casos de leucemia linfoblástica aguda hay un 10% más de éxito que entre las leucemias mieloides. Así mismo el porcentaje de fracasos fue 10% mayor en las leucemias mieloides que en las linfoides (figura 9 B).

Figura 9. Exitos y fracasos del tratamiento en relación a la edad, tipo de leucemia, niveles de DHL, albúmina, cifra inicial de neutrófilos y género



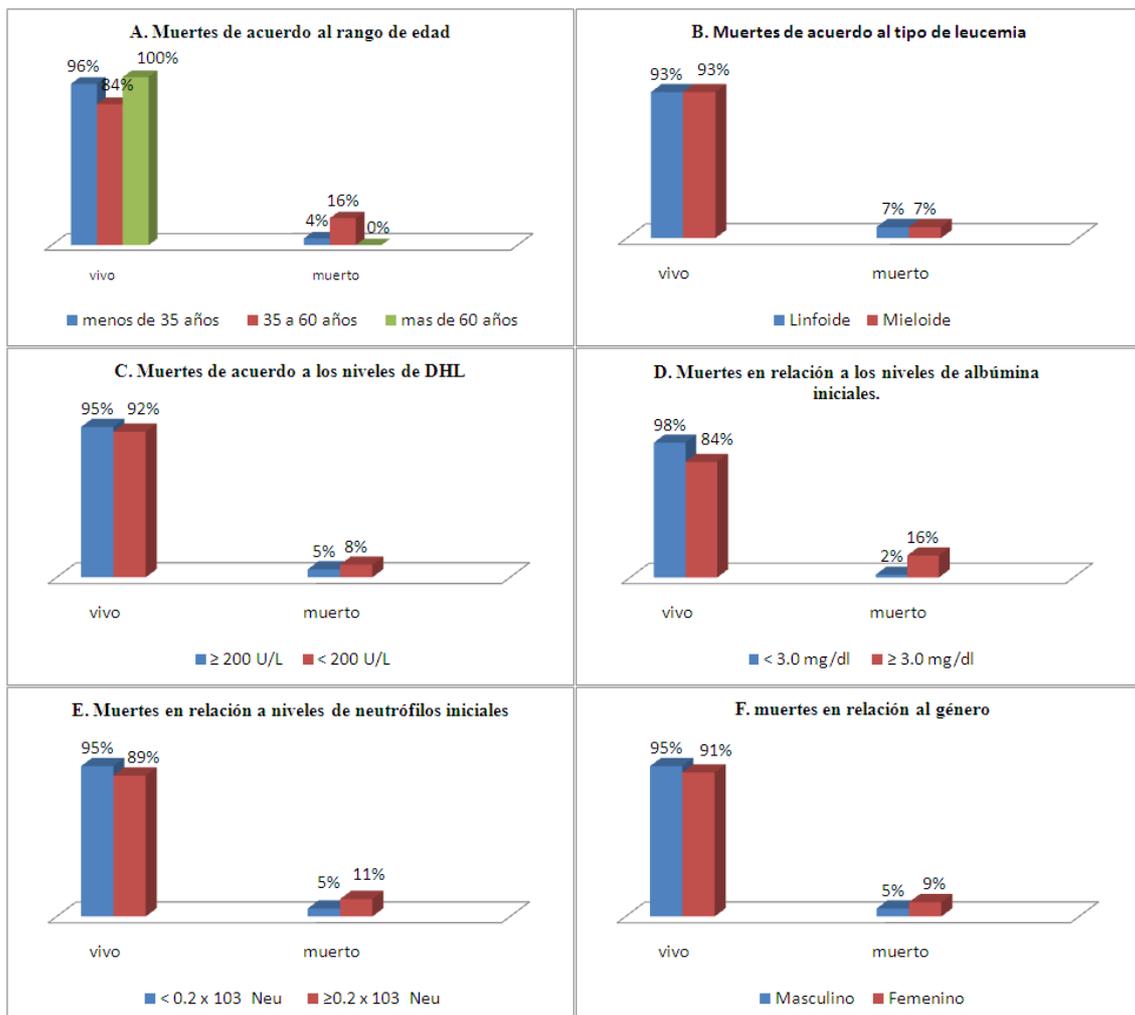
Del total de casos primarios se presentó una mortalidad del 11.36%. Del total de muertes que se presentaron el 80% (4 muertes) se encontró en el grupo tratado con cefepime en bolo, no se presentó ninguna muerte en los grupos tratados con imipenem y Cefepime en infusión (figura 10).



Fueron estudiadas otras variables en relación a la mortalidad; de estas variables el número de muertes fue muy similar (menos de 5% de diferencia) independientemente del género, los niveles de deshidrogenasa láctica (DHL), y el tipo de leucemia (figura 11 B,C y F).

Se encontraron mas muertes en pacientes con niveles de albúmina mayores a 3 g/dl y paradójicamente en aquellos con mas de 200 neutrófilos totales (figura 11D y E). Observamos diferencias importantes en los rangos de edad, encontrando que del 20% de muertes 16% se presento en los casos con un rango de edad entre 35 y 60 años (figura 11 A).

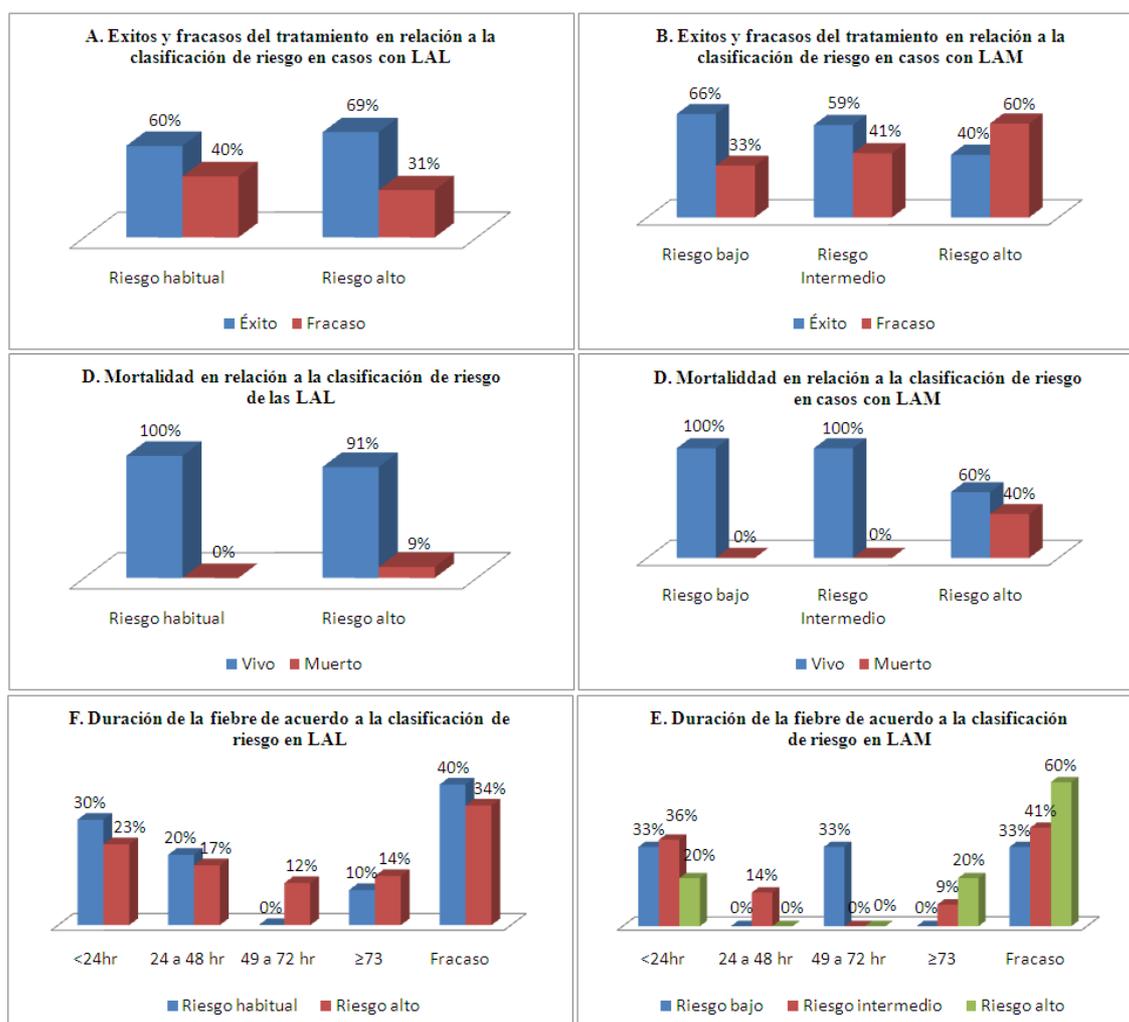
Figura 11. Mortalidad en relación a las variables de edad, tipo de leucemia, niveles de DHL, albúmina, neutrófilos iniciales y género.



En las leucemias agudas mieloides el mayor porcentaje de fracasos del tratamiento, número de muertes y mayor duración del periodo febril, se dio en aquellos casos clasificados como riesgo alto (figura 12 B,D,F).

En las leucemias agudas linfoides el mayor número de muertes por neutropenia febril se presento en casos clasificados como de riesgo alto, pero, no se encontró una correlación con el éxito o fracaso del tratamiento o la duración del periodo febril (figura 12 A,C,E).

Figura 12. Evaluación del éxito, mortalidad y horas de fiebre de acuerdo a la clasificación de riesgo en LAL y LAM



El estudio de comparativo de medias con un nivel de confianza del 95% arrojó los siguientes resultados:

Se encontraron diferencias significativas en cuanto a las horas de fiebre con el uso de imipenem en infusión en comparación con el uso de Cefepime en infusión ($p = 0.03$) y en bolo ($p=0.018$). Sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las horas de duración de la fiebre con entre el uso de imipenem en bolo o infusión ($p = 0.26$) o entre el uso de cefalosporinas en bolo o infusión. No se encontraron diferencias significativas entre el uso de imipenem en bolo y cefalosporinas en bolo o infusión ($p=0.1$; $p=0.3$) (Cuadro 2).

Cuadro 2. Significancia estadística de p entre las distintas estrategias de tratamiento de acuerdo a las horas de fiebre.	
Estrategia empleada	Valor de p.
Cefepime el bolo Vs imipenem en bolo.	0.100
Cefepime en bolo Vs imipenem en infusión	0.018
Cefepime en bolo Vs Cefepime en infusión	0.243
Cefepime en infusión Vs imipenem en bolo	0.309
Cefepime en infusión Vs Imipenem en infusión	0.030
Imipenem en bolo Vs imipenem en infusión	0.260

Los resultados revelan que al comparar las distintas estrategias de tratamiento empleadas hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto al éxito obtenido entre el uso de cefalosporina y carbapenem, cuando estos últimos se emplean en infusión ($p= 0.01$; $p=0.001$). De igual forma existen diferencias significativas en cuanto al éxito obtenido con el uso de terapia en bolo o infusión de los carbapenem ($p = 0.009$). El uso de cefalosporina en bolo o infusión no parece influir en el éxito del tratamiento de nuestros pacientes con neutropenia febril ($p = 0.153$). El uso de carbapenem en bolo no revela diferencias estadísticamente significativas en cuanto al éxito del tratamiento en comparado con el uso de cefalosporina en bolo o infusión ($p=0.078$; $p=0.624$) (Cuadro 3).

Estrategia empleada	Valor de p.
Cefepime el bolo Vs Cefepime en infusión	0.153
Imipenem en bolo Vs imipenem en infusión	0.009
Cefepime infusión Vs Imipenem en infusión	0.010
Cefepime en infusión Vs imipenem en bolo	0.624
Cefepime en bolo Vs imipenem en infusión	0.001
Cefepime el bolo Vs imipenem en bolo.	0.078

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas sobre la mortalidad entre las estrategia de tratamiento a base de imipenem en infusión y por otra parte las estrategias de cefalosporina en bolo, infusión ($p= 0.01$ y $p=0.043$) (Cuadro 4.)

Estrategia empleada	Valor de p.
Cefepime el bolo Vs Cefepime en infusión	0.043
Imipenem en bolo Vs imipenem en infusión	0.343
Cefepime infusión Vs Imipenem en infusión	0.010
Cefepime en infusión Vs imipenem en bolo	0.343
Cefepime en bolo Vs imipenem en infusión	0.043
Cefepime el bolo Vs imipenem en bolo.	0.078

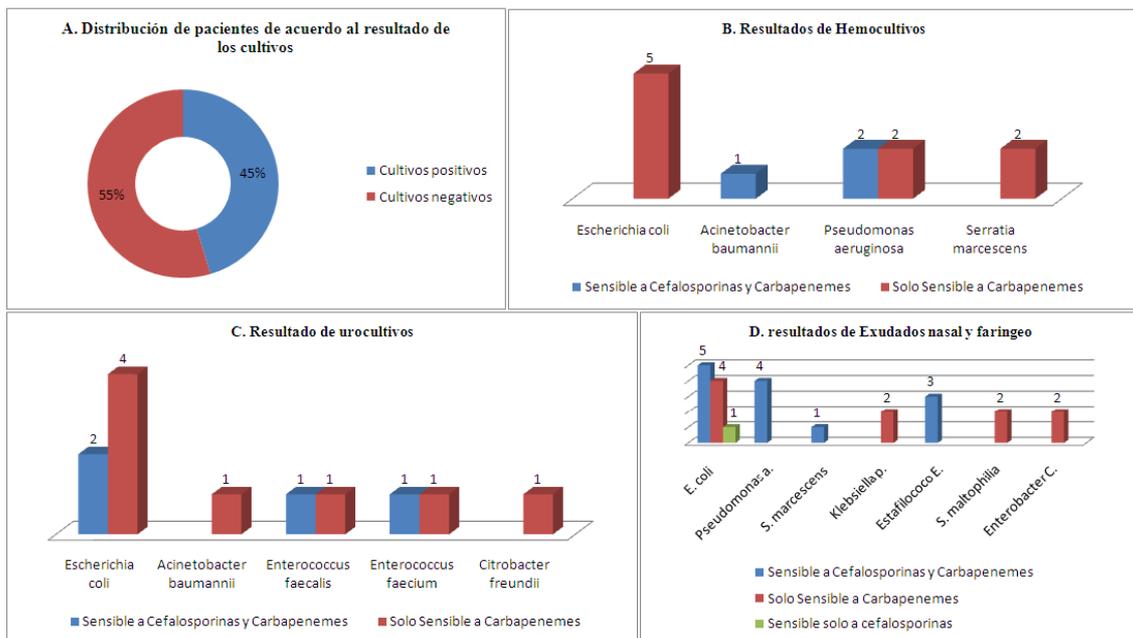
Se realizó un estudio de comparativo de medias con un nivel de confianza del 95% para determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes variables analizadas (genero, edad, niveles de albumina, DHL, neutrófilos y tipo de leucemia que pudieran influir sobre el éxito o fracaso del tratamiento. Los resultados muestran valores de $p>0.05$ en todos los casos a excepción del riesgo en LAM el cual fue significativo (cuadro 5).

Variable	Valor de p.
Edad	0.56
Género	0.98
Albúmina inicial	0.74
DHL inicial	0.83
Cuenta inicial de neutrófilos	0.87
Clasificación de riesgo en LAM	0.02
Clasificación de riesgo en LAL	0.07

En el 45% de los casos se obtuvo algún cultivo positivo. El microorganismo con mayor frecuencia aislado fue E.Coli, el cual se encontró en el 42% de los hemocultivos, exudados faríngeos, nasales y en 50% de los urocultivos. El segundo microorganismo aislado con mayor frecuencia fue Pseudomona A. En 56% de los casos, se aisló un microorganismo resistente a cefepime y sensible a imipenem, en 42% los microorganismos aislados eran sensibles a ambos antibióticos y en sólo un caso el microorganismo aislado era únicamente sensible a Cefepime (figura 13).

El 87% de los patógenos aislados en los cultivos fueron gran-negativos.

Figura 13. Resultado de cultivos



Discusión

Todos los casos estudiados fueron clasificados con un índice de MASCC de alto riesgo. Se decidió el empleo de imipenem en lugar de meropenem ya que hay estudios que demuestran que la administración de imipenem en infusión continua tiene mejores efectos sobre la inhibición del crecimiento bacteriano²⁸. Se emplearon dosis de 1 gr en infusión de 8 hrs en base a estudios que demuestran un 90% de alcance de la CIM con esta dosis²⁴.

El uso de carbapenemes (imipenem) en infusión continúa de 8 horas como estrategia de tratamiento de primera línea en pacientes con neutropenia febril se relaciona con mayor éxito, menor número de muertes y menor tiempo de duración del periodo febril que cualquier otra estrategia evaluada en este estudio. La infusión continua de imipenem, permite alcanzar hasta en mas del 90% de los casos una concentración inhibitoria mínima tres veces mayor al estándar y continua mejorando su efecto bactericida y bacteriostático^{17,19,23,24,28}. Al acortar el tiempo del periodo febril, disminuir la mortalidad y evitar el cambio a un segundo antibiótico, el uso de esta estrategia de tratamiento como primera línea disminuiría los costos del mismo y mejoraría la mortalidad y morbilidad del paciente.

Al analizar los resultados de los cultivos positivos obtenidos después de iniciar el tratamiento empírico encontramos que la gran mayoría de los fracasos se debieron al uso de cefalosporinas en pacientes infectados con microorganismos gram-negativos productores de beta-lactamasa de espectro extendido y por tanto resistentes a estas y sensibles únicamente a carbapenemes, esto se relaciona muy bien con lo publicado en múltiples estudios^{7,8,9} sobre los cambios en el tipo de microorganismos causales de neutropenia febril y su resistencia, lo cual termina por justificar el uso carbapenemes como tratamiento primera línea. Cabe señalar que en un gran porcentaje de casos no fue posible obtener cultivos positivos a pesar de tomas seriadas, sin embargo, aun en estos casos el uso de imipenem en infusión presento mayor número de éxitos, menor mortalidad y menor tiempo de duración del periodo febril, lo cual sugiere que aunque no se encontraron microorganismos causales, es muy probable que si se encontrasen estos tuvieran una mayor sensibilidad a carbapenemes como en el resto de los casos.

Se analizaron múltiples variables que pudieran influir o tener valor pronóstico, sin embargo, sólo la clasificación de riesgo alto en el caso de las leucemias agudas mieloides se relaciono con menor éxito, mayor número de muertes y mayor tiempo de duración de la fiebre. En el caso de las leucemias agudas linfoides aquellos casos clasificados como de riesgo alto tuvieron mayor número de muertes durante el periodo de neutropenia febril.

El hecho de que en variables como la cuenta de neutrófilos, niveles de albúmina edad del paciente no se haya encontrado una relación con la evolución de la neutropenia febril quizá se debió al tamaño de la muestra y falta de distribución homogénea de estas variables entre los grupos de estudio.

Conclusiones

La estrategia de tratamiento con carbapenemes a infusión tiene diferencias estadísticamente significativas que sugieren superioridad en cuanto al éxito del tratamiento en comparación al uso de cefalosporinas en cualquier modalidad (bolo o infusión) y al uso de los mismos carbapenemes en bolo.

La terapia con carbapenemes a infusión tiene diferencias estadísticamente significativas que apoyan un menor tiempo de duración de la fiebre en comparación al uso de cefalosporinas en cualquier modalidad (bolo o infusión).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al éxito del tratamiento o duración de la fiebre entre las estrategias de tratamiento con cefalosporinas en bolo, cefalosporinas en infusión y carbapenemes en bolo.

El uso de imipenem en infusión como estrategia de tratamiento empírico de primera línea de la neutropenia febril parece disminuir en mayor medida la mortalidad en pacientes con neutropenia febril en comparación con las otras estrategias evaluadas.

Aunque sabemos que la edad, la cuenta de neutrófilos, albumina y DHL son factores pronósticos²², no encontramos diferencias estadísticamente significativas que sugieran su relación sobre el desenlace de la neutropenia febril a menos en el presente estudio, quizá este resultado se deba al tamaño de la muestra empleada.

El alto riesgo en leucemias mieloides agudas es un parámetro que se relaciona con fracaso en tratamiento, mayor duración del periodo febril y mortalidad. En leucemias linfoides agudas ser clasificadas como de alto riesgo se relaciona con un mayor número de muertes asociadas a neutropenia febril.

Bibliografía

1. J. de Naurois. Management of febrile neutropenia: ESMO. Clinical Practice guidelines. *Annals of Oncology* 2010; 21(5): 252–256.
2. O. Penack, D. Buchheidt, M. Christopeit, et al. Management of sepsis in neutropenic patients: guidelines from the infectious diseases working party of the German Society of Hematology and Oncology. *Annals of Oncology* 2010; 85: 424-433.
3. Alison G. Freifeld, Eric J. Bow, Kent A. Sepkowitz et al, Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 52(4):56–93.
4. Lindsey RB, et al. Prevention and treatment of cáncer-related infections. National Comprehensive Cáncer Network 2011
5. Lee, Dong-Gun, et al. Evidence Based Guidelines for Empirical Terapy of Nutropenic Fever in Korea. *The Korean Journal of Internal Medicine* 2011; 26(2): 220-251.
6. Phillip D. et al, Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 *Crit Care Med* 2008. 36:296-327.
7. Chen CY, Tang JL, Hsueh PR, et al. Trends and antimicrobial resistance of pathogens causing bloodstream infections among febrile neutropenic adults with hematological malignancy. *J Formos Med Assoc* 2004; 103:526–32.
8. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis* 2004; 39(1): 25–31
9. Cattaneo C, Quaresmini G, Casari S, et al. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* among patients with haematological malignancies: results of a prospective study on 823 patients at a single institution. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:721–728.
10. Gabay M, Tanzi M, Guidelines for the Management of febrile Neutropenia. *Clinical Oncology* 2010; 1: 115-122.
11. Ramphal, R. Optimizing the use of carbapenems in the face of increasing Gram-negative resistance. *Critical Care* 2008; 12(4):1-2

12. De la Mora Estrada M,O. Análisis del esquema 3+7. Las dosis altas de citarabina y los esquemas de reinducción en el manejo de la leucemia aguda mieloblástica en el Hospital General de México. 2008 34-35.
13. Berrios Rueda R. Frecuencia de enfermedades Onco-hematológicas en el servicio de hematología del Hospital General de México revisión de 6 años. México, D.F. 2007. 30-40
14. Rachel T. Clarke, et al. Improving the immediate management of neutropenic sepsis in the UK: lessons from a national audit. *British Journal of Haematology*, 2011; 153: 773–779.
15. Kannangara, S. Management of febrile neutropenia. *Commun Oncol* 2006; 3:585–591
16. Hadir A. El-Mahallawy, Mohamed El-Wakil, Manar M. Moneer, Lobna Shalaby. Antibiotic Resistance Is Associated With Longer Bacteremic Episodes and Worse Outcome in Febrile Neutropenic Children With Cancer. *Pediatric Blood Cancer* 2011;57:283–288.
17. Donowitz, Gerald R, Maki, Dennis G; Crnich, Christopher J. Pappas, Peter G; Rolston, K.I. Infections in the Neutropenic Patient–New Views of an Old Problem. *Hematology* 2001; 1:113-139.
18. Gea-Banacloche, Juan. Biomarkers in fever and neutropenia: A solution in search of a problem?. *Crit Care Med* 2011; 39 (5):1205-1206.
19. Ohata, Yuka, Tomita, Yoshiki, Nakayama, Mitzunobu, Tamura, Kasuko, Tanigawara, Yusuke. Optimal treatment schedule of meropenem for adult patients with febrile neutropenia based on pharmacokinetic–pharmacodynamic analysis. *J Infect Chemother* 2011; 156:271-279.
20. Lee LS. Comparison of 30-min and 3-h infusion regimens for imipenem/cilastatin and for meropenem evaluated by Monte Carlo simulation. *Diagnostic. Microbiol Infect Dis* Nov 2010; 68(3): 251-258.
21. Courter JD. Optimizing bactericidal exposure for beta-lactams using prolonged and continuous infusions in the pediatric population. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53(3):379-85.
22. Park Y, Kim DS, Park SJ, Seo HY, Lee SR et al. The suggestion of a risk stratification system for febrile neutropenia in patients with hematologic disease. *Leuk Res* 2010; 34(3):294-300
23. Leekha, Surbhi; Terrell, Cristine L; Edson, Randall S. General Principles of Antimicrobial Therapy. *Mayo Clin Proc.* 2011; 86(2):156-167.
24. Cunha, Burke A. Sepsis and Septic Shock: Selection of Empiric Antimicrobial Therapy. *Crit Care Clin* 2008; 24:313–334.

25. Samir G. S, et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Continuous versus Short-Term Infusion of Imipenem-Cilastatin in Critically Ill Patients in a Randomized, Controlled Trial. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2007; 51(9): 3304–3310.
26. F. Lamoth, Buclin T, Csajka C, Pascual A, Calandra T, et al. Reassessment of Recommended Imipenem Doses in Febrile Neutropenic Patients with Hematological Malignancies. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009; 53(2):785–787.
27. Lortholary, Oliver, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of antibacterial drugs in the management of febrile neutropenia. *Lancet Infect Dis* 2008; 8:612–620.
28. Klastersky, Jean et, al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2000. 18:3038-3051.
29. Levison, Matthew E; Levison, Julie H. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibacterial Agents. *Infect Dis Clin N Am* 2009; 23: 791–815.
30. Keil, S; Wiedemann, B. Antimicrobial Effects of Continuous versus Intermittent Administration of Carbapenem Antibiotics in an In Vitro Dynamic Model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2007; 41(6): 1215-1219.
31. Crandon, J.L; Nicolau, D.P. Pharmacodynamic Approaches to Optimizing Beta-Lactam Therapy *Crit Care Clin*. 2011; 27(1): 77–93.
32. Owens R. C. Antimicrobial Stewardship: Application in the Intensive Care Unit. *Infect Dis Clin N Am*. 2009; 23(3): 683–702.
33. Yahav D, Paul M, Fraser A, Sarid N, Leibovici L, et al. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7(5):338–48.
34. Nguyen TD, Williams B, Trang E. Cefepime therapy all-cause mortality. *Clin Infect Dis* 2009; 49(4):641–642.
35. Gomez L, Quintana S, Garau J. Mortality associated with Cefepime therapy among neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 2009; 49(6):987.
36. Jr T, Lomaestro B, Drusano G. Piperacillin-Tazobactam for *Pseudomonas Aeruginosa* Infection: Clinical Implications of an Extended-Infusion Dosing Strategy. *Lodise Clinical Infectious Diseases* 2007; 44(3):357-363.