



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

SEDE BOGOTÁ

Estudio Farmacocinético y Farmacodinámico de Meropenem en Pacientes con Neutropenia febril post quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología

Lorena Lizet Jiménez Bastidas

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Posgrado Interfacultades en Microbiología

Bogotá D.C., Colombia

2016

Estudio Farmacocinético y Farmacodinámico de Meropenem en Pacientes con Neutropenia febril post quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología

Lorena Lizet Jiménez Bastidas

Tesis de investigación presentada como requisito parcial para optar al título de

Magister en Microbiología

Director

QF. MSc. Edelberto Silva Gomez

Línea de investigación

Comportamiento farmacocinético de los antimicrobianos en cáncer y alteraciones hematológicas

Grupo de Investigación

Grupo en enfermedades infecciosas en cáncer y alteraciones hematológicas (Greicah)

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Posgrado Interfacultades en Microbiología
Bogotá D.C., Colombia
2016

Agradecimientos

Al Instituto Nacional de Cancerología por el apoyo financiero recibido para la realización de este proyecto y por facilitar sus instalaciones para el desarrollo del mismo. Gracias al talento humano de esta institución que participo en la realización y desarrollo del proyecto en las fases preanalítica y analítica del estudio.

A la Dra Msc Sonia Isabel Cuervo por sus valiosos comentarios y recomendaciones que ayudaron a darle forma a este estudio.

Al Químico Farmacéutico MSc Jorge Díaz por su inmensa colaboración y asesoría en el análisis farmacocinético de los datos.

A la Universidad Nacional de Colombia y al posgrado en Ciencias – Microbiología por la oportunidad de pertenecer a su programa y la formación profesional recibida

A Dios por permitirme vivir esta increíble experiencia y por regalarme lo más hermoso que tengo, mi madre.

A mi madre y a mi hermano por su infinito amor y soporte, por estar presentes constantemente en todos los aspectos de mi vida y por creer en mí siempre.

A mi amiga y compañera de laboratorio Deicy Fernandez por su enorme colaboración e incondicional apoyo en el desarrollo de esta tesis.

A Stefanny Jiménez por su amistad, por el ánimo y la energía positiva que siempre me envió a la distancia, a Alexandra y su familia por hacerme sentir como en casa.

A Felipe Ponce de León por ser mi apoyo, mi compañero y por convertirse en mi hogar.

Finalmente quiero expresarle mis infinitas gracias a mi director de tesis, Químico Farmacéutico MSc Edelberto Silva por haberme acogido en su laboratorio, por su paciencia, cariño y enseñanzas no solo en el ámbito académico sino también para la vida y por fomentar en mí un pensamiento crítico y constructivo.

Resumen

En el presente trabajo se evaluaron los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de meropenem en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril post quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá. El estudio se dividió en dos fases: la fase 1 se realizó para calibración de las pruebas del estudio, consta de 15 pacientes con neoplasia hematológica, sin neutropenia febril, sin administración de antibiótico. La fase 2 incluye 15 pacientes con neoplasia hematológica y neutropenia febril post quimioterapia que estén en tratamiento con meropenem y a los cuales se les realizó 6 tomas de muestra en diferentes tiempos dentro de un intervalo de dosificación. La determinación de las concentraciones séricas de meropenem se realizó mediante la técnica de ensayo microbiológico de difusión en agar por quintuplicado para cada muestra y con estos datos se estimaron los parámetros farmacocinéticos para cada paciente. Para evaluar los parámetros farmacodinámicos primero se determinó la concentración inhibitoria mínima de meropenem para *K. pneumoniae* y *S. aureus* mediante el método de microdilución en placa de acuerdo a la guía de los estándares clínicos y de laboratorio. Para los ensayos de farmacodinamia in vitro se inocularon diferentes caldos de cultivo con una población bacteriana de 10^6 UFC/mL a los cuales se les adiciono meropenem a diferentes concentraciones por encima de la CMI establecida para el microorganismo de estudio. A partir de estos caldos se tomaron muestras a diferentes tiempos durante 24 horas, se diluyeron en serie y se cultivaron por duplicado mediante la técnica de recuento en placa. Todos los ensayos se corrieron con un control de crecimiento donde no se adicionó meropenem. Se encontró que el modelo farmacocinético de mejor ajuste para meropenem fue el monocompartimental y se aplicaron las ecuaciones farmacocinéticas correspondientes. La C_{max} fue de $645,41 \pm 252,82$ $\mu\text{g/mL}$, C_{min} de $14,07 \pm 9,86$ $\mu\text{g/mL}$, V_d de $4,29 \pm 1,68$ L, ABC de $853,62 \pm 394,03$ $\mu\text{gh/mL}$, Cl de $3,11 \pm 1,81$ L/h, K_{el} de $0,70 \pm 0,19$ h^{-1} y $t_{1/2}$ de $1,08 \pm 0,32$ h. El parámetro farmacodinámico evaluado fue el $T > CMI$. El meropenem ejerce una acción terapéutica tiempo dependiente y se encontró que en estos pacientes podría alcanzar un 90% de tiempo del intervalo de dosis por encima de la CMI. Los parámetros farmacocinéticos de los pacientes con neutropenia febril y neoplasia hematológica son diferentes a los de individuos sanos. La relación farmacocinética y farmacodinámica de los fármacos es una herramienta útil para mejorar los esquemas de dosificación para los pacientes como individuo.

Palabras clave: Farmacocinética, Farmacodinámica, Meropenem, Neutropenia febril postquimioterapia, malignidades hematológicas.

Abstract

In this study the pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters were evaluated for meropenem in patients with hematological malignancies and febrile neutropenia after chemotherapy in the National Cancer Institute of Bogotá. The study was divided into two phases: phase 1 was performed to test calibration and consists of 15 patients with hematologic malignancy without febrile neutropenia and without antibiotic administration. Phase 2 consists of 15 patients with hematologic malignancy, with febrile neutropenia after chemotherapy under treatment with meropenem and which underwent six samplings at different times within a dosing interval. The meropenem concentration in serum was measured by microbiological assay applying the cylinder test method, five times per sample and with these data we estimated the pharmacokinetic parameters for each patient. To evaluate the pharmacodynamic parameters, first the minimum inhibitory concentration (MIC) for meropenem was determined by using the microdilution method, according to the guidelines of the Clinical and Laboratory Standards with *K. pneumoniae* and *S. aureus*. To perform pharmacodynamic tests, a starting inoculum of bacteria of 10^6 CFU/mL was added in different flasks with broth. Antibiotics were then added to the flasks to achieve a range of different starting concentrations over MIC for analyzed bacteria. From these broths samples were taken frequently for 24 hours, diluted serially and cultivated twice by using the plate count method. All the experiments were conducted with a growth control experiment where no meropenem was added. The pharmacokinetic model with better fit was the mono compartmental, therefore, were applied the corresponding equations. C_{max} was $645,41 \pm 252,82 \mu\text{g/mL}$ (mean \pm SD), C_{min} $14,07 \pm 9,86 \mu\text{g/mL}$, V_d $4,29 \pm 1,68 \text{ L}$, AUC $853,62 \pm 394,03 \mu\text{gh/mL}$, Cl $3,11 \pm 1,81 \text{ L/h}$, Kel $0,70 \pm 0,19 \text{ h}^{-1}$ and $t_{1/2}$ $1,08 \pm 0,32 \text{ h}$. The pharmacodynamic parameter evaluated was $T > MIC$. Meropenem has a time dependent therapeutic action and we found in this patients they could reach a 90% of time over the MIC in an interval dose. Pharmacokinetic parameters in patients with febrile neutropenia after chemotherapy and hematologic malignancy are different compared with healthy subjects. The pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis is a useful tool to achieve an optimal treatment Schedule for each patient.

keywords: Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, Meropenem, febrile neutropenia after chemotherapy, hematologic malignancy.

Contenido

	Pág.
Resumen	IX
Lista de figuras	XII
Lista de tablas	XIII
Lista de Símbolos y abreviaturas	XIV
Introducción	1
1. Marco teórico	3
1.1 Epidemiología	3
1.2 Cambios en la farmacocinética de los pacientes críticamente enfermos	5
1.3 Farmacodinámica de los betalactámicos	6
1.3.1 Meropenem	7
2. Materiales y métodos	11
2.1 Pacientes	11
2.2 Diseño del estudio	12
2.2.1 Definición de variables	13
2.2.2 Etapas del estudio	13
2.2.3 Preparación del sitio de investigación	13
2.2.4 Consentimiento informado	14
2.2.5 Seguimiento y control por parte del grupo de Monitoría de Investigación del INC	14
2.3 Administración del medicamento y toma de muestras	14
2.4 Métodos analíticos	17
2.4.1 Preparación y estandarización del inóculo	17
2.4.2 Preparación de la solución stock y diluciones de meropenem.	18
2.4.3 Ensayo biológico – Método de difusión en gel	19
2.4.4 Ensayo biológico – Evaluación farmacodinámica de Meropenem	22
2.5 Análisis estadístico	28
3. Resultados	29
3.1 Fase 1	29
3.2 Fase 2	30
3.2.1 Resultados del estudio farmacocinético	32
3.2.2 Resultados del estudio farmacodinámico	41
4. Discusión	43

5. Conclusiones y recomendaciones	49
5.1 Conclusiones	49
5.2 Recomendaciones	49
A. Anexo: Formato de solicitud de consentimiento informado para la fase 1.....	50
B. Anexo: Formato de recolección de datos de Fase 1	53
C. Anexo: Formato de solicitud de consentimiento informado para la Fase 2 Meropenem.....	55
D. Anexo: Formato de recolección de datos de Fase 2 Meropenem.....	57
E. Anexo: Tablas y gráficas de las curvas de calibración y concentraciones.....	60
F. Anexo: Gráficas comparativas de los valores de concentración teóricos y los valores reales de los pacientes.....	68
Bibliografía	71

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1-1. Estructura molecular del meropenem.....	7
Figura 2-1. Flujograma de toma y procesamiento de muestra.....	16
Figura 2-2. Flujograma método de difusión en gel.....	17
Figura 2-3. Ensayo microbiológico – Halos de inhibición.....	21
Figura 2-4. Flujograma de procesamiento determinación de CMI.....	22
Figura 2-5. Ensayo de farmacodinamia – Recuento en placa.....	27
Figura 3-1. Curva de calibración con estándar de Meropenem USP.....	33
Figura 3-2. Gráfica de concentración y logaritmo de concentración vs tiempo de toma de muestra del paciente 201.....	35
Figura 3-3. Gráfica de concentraciones séricas vs tiempo de toma de muestra.....	36
Figura 3-4. Gráfica de logaritmo natural de concentraciones séricas vs tiempo de toma de muestra.....	37
Figura 3-5. Comparación de las curvas obtenidas para cada paciente entre los valores teóricos y los valores reales obtenidos.....	39
Figura 3-6. Evaluación farmacodinámica para <i>Klebsiella pneumoniae</i>	41
Figura 3-7. Evaluación farmacodinámica para <i>Staphylococcus aureus</i>	41

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 2-1. Criterios de inclusión pacientes fase 2.....	11
Tabla 2-2. Criterios de exclusión.....	12
Tabla 2-3: Relación toma de muestras y tiempo de toma.....	15
Tabla 3-1 Características demográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes de la fase 1.....	29
Tabla 3-2. Características demográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes de la fase 2.....	31
Tabla 3-3. Diámetros de halos de inhibición para realizar la curva de calibración de meropenem USP.....	32
Tabla 3-4. Tabla de datos de concentración paciente 201.....	35
Tabla 3-5. Datos de las concentraciones séricas de meropenem para los diferentes tiempos de toma de muestra en los pacientes.....	36
Tabla 3-6. Parámetros farmacocinéticos calculados de los pacientes.....	40
Tabla 3-7. Porcentaje de T>CMI para cada paciente.....	42

Lista de Símbolos y abreviaturas

Símbolos con letras latinas

Símbolo	Término	Unidades	Definición
ABC	Área bajo la curva	mg*h/L	Cantidad total del fármaco que alcanza la circulación sistémica
C	Concentración	mg/mL o µg/mL	Cantidad de fármaco en el plasma por unidad de volumen
C _o	Concentración inicial	mg/mL o µg/mL	Concentración inicial de fármaco administrado (tiempo=0)
Cl	Clearance o depuración	L/h	Volumen de fármaco eliminado/aclarado en plasma por unidad de tiempo
C _{max}	Concentración máxima	mg/mL o µg/mL	Concentración máxima del fármaco en el plasma
C _{min}	Concentración mínima	mg/mL o µg/mL	Concentración mínima del fármaco en el plasma
Ke	Constante de eliminación	tiempo(h ⁻¹)	Expresa la velocidad de eliminación del fármaco
t _{1/2}	Vida media	tiempo(h)	El tiempo que tarda en reducirse la cantidad de fármaco a la mitad
Vd.	Volumen de distribución	L/Kg	Volumen aparente en el que se distribuye un fármaco en el cuerpo
T>CMI	Tiempo por encima de la concentración inhibitoria mínima	%	Tiempo en que la concentración del fármaco permanece por encima de la CMI.

Abreviaturas

Abreviatura Término

INC	Instituto Nacional de Cancerología
PK	Farmacocinética
PD	Farmacodinamia
Greicah	Grupo de enfermedades infecciosas en cáncer y alteraciones hematológicas
NFPQ	Neutropenia Febril Post-Quimioterapia
NF	Neutropenia Febril
CMI	Concentración Mínima Inhibitoria

Introducción

La neutropenia febril es una complicación frecuente del tratamiento quimioterapéutico en pacientes con neoplasias hematológicas, su incidencia puede llegar hasta un 80% en este tipo de pacientes y se ha reportado que la mortalidad que genera, está entre 6 y 20%.(Baldwin, Lyseng-Williamson, & Keam, 2008). En la década del 60, la duración y la intensidad de este tipo de neutropenia hacían el que el paciente estuviera más propenso a sufrir complicaciones infecciosas, por lo tanto, a comienzos de la década del 70 se introdujo la terapia empírica precoz con antibióticos de amplio espectro, para controlar la mortalidad que se derivaba de las infecciones bacterianas.(Perea, Guarch, Abate, & Hormigos, 2010). Sin embargo, debido a cambios en el espectro microbiano, resistencia microbiana e inadecuados esquemas de tratamientos, se siguen observando fallas terapéuticas. También está asociado a los cambios fisiológicos e inmunológicos que presentan los pacientes críticamente enfermos, derivados de sus patologías de base, lo que conlleva a inadecuadas concentraciones sérica de los antibióticos y una menor capacidad para erradicar el microorganismo causante (Sharma & Lokeshwar, 2005). Por eso es importante seguir desarrollando estrategias que permitan optimizar el uso de los antibióticos existentes, entre las cuales esta aplicar la relación farmacocinética y farmacodinámica de los antibióticos. En patologías como sepsis, trauma, quemaduras, NFPQ, entre otras, los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de los antimicrobianos hidrofílicos pueden variar con respecto a personas sanas. Dichas variaciones se pueden explicar porque el líquido extracelular de los pacientes enfermos es diferente al observado con respecto a la población sana, si el líquido extracelular cambia, las concentraciones plasmáticas de los antibióticos se modifican.

Aplicando estos parámetros en la práctica clínica se podría realizar una dosificación que vaya acorde a las necesidades de los pacientes.(Escobar, Gai, Regueira, & Andresen, 2012). Con esto se puede mejorar su evolución clínica, disminuir la mortalidad, disminuir la toxicidad por medicamentos, evitar el desarrollo de resistencia bacteriana, mejorar los esquemas terapéuticos y reducir los tiempos de hospitalización. En el Instituto de Cancerología – Empresa Social del Estado (INC-ESE), como tratamiento empírico de pacientes con NFPQ que no presenten un foco clínico ni microbiológico, se administran como monoterapia: cefepime, piperacilina/tazobactam, meropenem, imipenem/cilastatina y cefoperazona/sulbactam, β -lactámicos con actividad contra *Pseudomonas aeruginosa*. El uso de estos antimicrobianos obedece al perfil epidemiológico y microbiológico local.

En el año 2003, en pacientes con NFPQ del INC se aislaron cocos gram-positivos en 52% de los casos, bacilos gram-negativos en 36%, levaduras y formas miceliales en 12%.

El microorganismo más frecuente fue el *Staphylococcus aureus*, seguido de *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis* y *Klebsiella pneumoniae*.

En el año 2007 en 214 episodios de NFPQ se identificaron aislamientos microbiológicos en 43,5% de los casos, de los cuales predominaron bacilos Gram-negativos (58%). Entre estos los más frecuentes fueron: *Escherichia coli* (25%), *Klebsiella pneumoniae* (10%), *Pseudomonas aeruginosa* (6%), *Stenotrophomonas maltophilia* (5%) y el aislamiento de cocos Gram-positivos en un 36%, siendo estos: *Staphylococcus coagulasa* negativos (14%), *Enterococcus faecalis* (10%) y *Staphylococcus aureus* (9%). El perfil de sensibilidad in vitro de los aislamientos microbiológicos identificados permite el uso empírico de dichos antimicrobianos.

El objetivo principal de esta tesis fue describir el comportamiento de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de Meropenem en pacientes con neutropenia febril post quimioterapia del Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá. Para tal fin, se extrajeron 6 muestras de sangre en diferentes tiempos dentro de un intervalo de dosificación de 8 horas para meropenem. Mediante el método de difusión en gel se obtuvieron curvas de calibración con un estándar de meropenem y se analizaron las muestras séricas de los pacientes con lo que se pudo calcular las concentraciones del antibiótico presente en cada muestra. Posteriormente, con base en estos datos se pudo estimar los parámetros PK de los pacientes y finalmente se determinó el modelo compartimental que exhibió el antibiótico en función del tiempo. Con los resultados de este estudio se pretende aportar datos sobre el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de meropenem que ocurre en este tipo de pacientes, que permita tener mejores herramientas para realizar un análisis para optimizar la dosificación de meropenem en los pacientes cuando sea necesario y que ayude a mejorar la expectativa y calidad de vida de los pacientes con cáncer.

1. Marco teórico

Las neoplasias hematológicas requieren tratamientos con esquemas de quimioterapia intensiva que resultan agresivas para el organismo. Este tipo de tratamiento aunque efectivo, deriva en inmunosupresión de los pacientes y por lo tanto los deja más susceptibles a adquirir infecciones debido a alteraciones en número y función de las células de la inmunidad innata.(J. Cortés, Cuervo, Arroyo, & Quevedo, 2003) La neutropenia febril es una consecuencia común del tratamiento quimioterapéutico en pacientes con neoplasias hematológicas.(Günalp et al., 2014).

La neutropenia febril se define como una temperatura oral $> 38,5^{\circ}\text{C}$ o dos mediciones $> 38,0^{\circ}\text{C}$ en un intervalo de una hora; acompañado de un recuento absoluto de neutrófilos $< 1000/\text{mL}$. De acuerdo a la severidad de la neutropenia se clasifican bajo y alto riesgo. Pacientes con recuentos menores a 1000 Neu/mL son de bajo riesgo y pacientes con neutropenias menores a 500 Neu/mL son de alto riesgo y son más propensos a desarrollar infecciones.(Hinojosa-Andía, Carpio-Jayo, & others, 2014; Naurois et al., 2010).

Entre el 30-60% de los pacientes neutropénicos que desarrollan fiebre tienen una infección establecida u oculta y muchas veces la fiebre es la única manifestación de infecciones severas en estos pacientes.(Rabagliati et al., 2005). No obstante, la ausencia de fiebre no excluye que se esté llevando a cabo un proceso infeccioso, muchas veces se puede disminuir o eliminar debido a los agentes inmunosupresores que se le estén suministrando al paciente como parte de su plan quimioterapéutico, principalmente los corticoides y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (Hinojosa-Andía et al., 2014; Naurois et al., 2010). También es necesario considerar que hay causas de fiebre no infecciosas como drogas pirogénicas (arabinosido de citosina), productos sanguíneos, reacciones alérgicas y enfermedades subyacentes que sean fuentes potenciales de fiebres (Perrott, Mabasa, & Ensom, 2010).

1.1 Epidemiología

Las infecciones microbianas presentan cambios periódicos en sus patrones epidemiológicos en los pacientes con NF y obedecen a factores predisponentes como la intensidad y la duración de la neutropenia, la naturaleza de la terapia antineoplásica, el

uso de corticoides, factores asociados al hospedero como su estado nutricional y cáncer en etapa avanzada, la presión selectiva debido al uso de antibióticos profilácticos y de uso empírico, uso de dispositivos médicos externos que rompen la barrera mucocutánea como catéteres o accesos venosos permanentes, procedimientos como venopunciones y aspirados de médula ósea, factores geográficos y la duración de la estancia hospitalaria.(Albelo, L, & Vidal Tallet, 2010; Lortholary et al., 2008; Sharma & Lokeshwar, 2005).

Las bacterias conforman el 85 a 90% de los patógenos asociados con fiebre en pacientes inmunosuprimidos. (Garzón, Cuervo M, Gómez R, & Cortés, 2011), la mayoría de estas provienen de la flora endógena del cuerpo y cuando se encuentra un foco clínico asociado, es probable que sea producto de la diseminación hematológica de los microorganismos endógenos, más que de un origen exógeno (Goulenok & Fantin, 2013). Sin embargo también podrían estar involucrados los microorganismos nosocomiales o los transmitidos por alimentos y aire.(Syed Mohamed, 2013). Los agentes causales de dichas infecciones en estos pacientes han cambiado significativamente durante los últimos años. En la década de los 50 el *Staphylococcus aureus* era el principal agente causal de las infecciones en pacientes neutropénicos. En las décadas de los 60 y 70 la mayoría de las infecciones eran producidas por bacterias gram negativas, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*(Garzón et al., 2011). En las décadas de los 80 y 90, nuevamente las infecciones eran predominantemente causadas por bacterias gram positivas, aproximadamente un 70% de los aislamientos en sangre fueron cocos gram positivos (Zinner, 1999). Sin embargo, aunque las bacteriemias eran causadas con mayor frecuencia por bacterias gram positivas, se observó que en los otros sitios de infección predominaban las bacterias gram negativas y se asociaban a un porcentaje de mortalidad alto (50%) cuando no eran tratadas a tiempo. (Viscoli, Varnier, & Machetti, 2005)

En Colombia, en el Instituto Nacional de Cancerología, Cortés y colegas (2003) vigilaron un total de 128 pacientes con diagnóstico de neutropenia febril de los cuales se obtuvieron 83 cultivos potencialmente invasivos del 35% de los pacientes. De los aislamientos un 52% correspondieron a cocos gram positivos, 36% a bacilos gram negativos y 12% a levaduras y formas miceliales. El microorganismo más frecuente fue *Staphylococcus aureus*, seguido de *E. coli*, *S. epidermidis*, *E. faecalis* y *K. pneumoniae*. (J. Cortés et al., 2003). En el 2007, Bernal y colegas, reportaron 214 episodios de NF de los cuales en 43,5% se aislaron microorganismos. La mayoría de aislamientos fueron de los hemocultivos (75%), donde predominaron los bacilos gram negativos (58%). De estos, en orden de frecuencia predominó: *E. coli* (25%), *K. pneumoniae* (10%), *P. aeruginosa* (6%) y *S. maltophilia* (5%). De los cocos gram positivos (36%) se aislaron: Estafilococos coagulasa negativos (14%), *E. faecalis* (10%) y *S. aureus* (9%) y de los hongos (6%) se aisló *Candida spp* (95%) y *Aspergillus spp* (5%) (J. Cortés et al., 2003).

En el Hospital San Vicente de Paul de Medellín, Muñoz y colegas (2008) estudiaron en forma retrospectiva 441 historias clínicas en el período comprendido entre enero de 2003

y diciembre de 2005. Se identificaron las características de 117 episodios de NF en 96 pacientes de los cuales se obtuvo aislamiento microbiológico en el 51% de los casos, correspondientes en un 59% a bacilos gram negativos y 32% a cocos gram positivos (J. A. Cortés et al., 2013).

El éxito del manejo de la neutropenia febril, requiere un diagnóstico y tratamiento oportuno ante una potencial infección. Por lo tanto se requiere mantener bajo vigilancia y monitoreo a cualquier paciente que tenga riesgo de desarrollar neutropenia (Naurois et al., 2010). A pesar de los avances en las herramientas diagnósticas, todavía no se disponen de pruebas rápidas de identificación de los microorganismos involucrados en la infección, motivo por el cual se viene manejando la administración empírica de antibióticos de amplio espectro, los cuales se recomienda suministrar como monoterapia (Hinojosa-Andía et al., 2014). En las décadas de los 80 y 90 la mortalidad de los pacientes con neutropenia febril se encontraba entre 26 al 39% (Rossi & Klastersky, 1996; Viscoli et al., 2005), pero debido a la introducción de este tipo de terapia, en los últimos años se ha reportado una disminución hasta del 7% (Viscoli et al., 2005). Entre los antibióticos utilizados se encuentran ceftazidima, cefepime, piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem. También se ha empleado la terapia combinada, sin embargo, no se han observado ventajas significativas sobre la monoterapia y si se encontró que se presenta mayor cantidad de efectos adversos, principalmente nefrotoxicidad.

No obstante, Los pacientes con NF tiene mayor riesgo de recibir tratamientos antibióticos por debajo del rango terapéutico debido a que tienen mayor riesgo de ser infectados por un amplio rango de patógenos resistentes(Goulenok & Fantin, 2013).

1.2 Cambios en la farmacocinética de los pacientes críticamente enfermos

El comportamiento de los antibióticos depende de la relación que existe entre la farmacocinética y la farmacodinámica de los medicamentos. Con base en esto se han diseñado estrategias de dosificación y administración en orden de aumentar la eficacia de la terapia y obtener resultados positivos en la mejoría del paciente. Dependiendo el tipo de antibiótico se modificaran las concentraciones o la frecuencia en la que se administra el medicamento.(Goulenok & Fantin, 2013)

La farmacocinética y la farmacodinamia son herramientas útiles que nos permiten aumentar la efectividad o reducir la toxicidad de un medicamento, ya sea a nivel individual o poblacional. Es importante administrar adecuadamente los medicamentos ya que los pacientes con enfermedad grave como las neoplasias hematológicas sufren cambios fisiopatológicos que no se ajustan a las terapias convencionales. En este tipo de pacientes críticos se están generando procesos inflamatorios, infecciosos o no que favorecen la salida de fluidos al espacio intersticial desde el espacio intravascular ya que se encuentra aumentada la permeabilidad capilar, lo que lleva a la creación de un tercer

espacio. También puede haber cambios a nivel renal o hepático que afecte la disposición de los medicamentos.(Garzón et al., 2011).

Así, se pueden observar cambios en los parámetros farmacocinéticos como el volumen de distribución (V_d), el tiempo de vida media de eliminación ($t_{1/2}$), la concentración máxima (C_{max}) o el *Clearance* (Cl), entre otros(Lortholary et al., 2008; Nyhlén, Ljungberg, & Nilsson-Ehle, 1997). En los pacientes con sepsis, trauma, hipoalbuminemia, nutrición parenteral, líquidos endovenosos, insuficiencia cardíaca, quemaduras, leucemia aguda, fase hiperdinámica de la sepsis y con acumulación compartimental de líquidos se ha descrito un aumento en los volúmenes de distribución de los fármacos al igual que el *Clearance* (Theuretzbacher, 2012). En estos pacientes se ha reportado una disminución en las concentraciones de agentes antibacterianos en suero, tejidos y fluidos corporales, lo que conlleva a una reducción en la actividad bactericida de estos agentes (Goulenok & Fantin, 2013). A diferencia de estos, en pacientes con insuficiencia renal y en los mayores de 75 años se ha encontrado disminución de la depuración de los fármacos (Theuretzbacher, 2012).

Los parámetros farmacodinámicos con los cuales se busca predecir la eficacia de un antibiótico comprende el tiempo en que la concentración del antibiótico se mantiene por encima de la concentración inhibitoria mínima ($\%T > CMI$), la relación entre la C_{max} y la CMI (C_{max}/CMI) y la relación del área bajo la curva sobre la CMI (ABC/CMI) (Albelo & Tallet, 2010).

Los antibióticos hidrofílicos (β -Lactámicos, aminoglucósidos y glucopéptidos) al igual que los moderadamente lipofílicos (ciprofloxacina, gatifloxacina y levofloxacina) son los que presentan mayor riesgo de presentar fluctuaciones diarias en las concentraciones plasmáticas que pueden requerir ajustes de dosis. De hecho, los antibióticos hidrofílicos exhiben volumen de distribución limitado al espacio extracelular y sus concentraciones plasmáticas e intersticiales pueden disminuir notablemente con la formación de tercer espacio (Scaglione & Paraboni, 2008).

1.3 Farmacodinámica de los betalactámicos

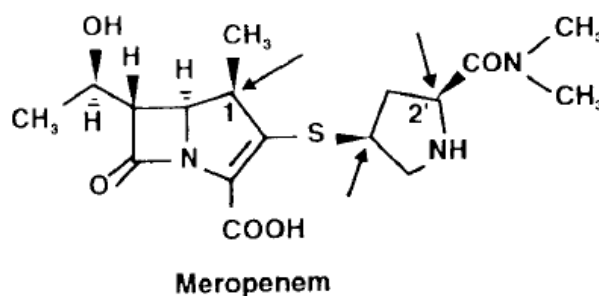
Los experimentos en animales han demostrado que la actividad de los Betalactámicos es lenta y casi por completo dependiente de tiempo ($\%T > CMI$). Los estudios *in vitro* sugieren que el tiempo sobre la CMI se debe mantener por el 50% del intervalo entre dosis para las penicilinas, 60-70% para las cefalosporinas y 40% para los carbapenémicos (Roberts, Kruger, Paterson, & Lipman, 2008). Lo cual se puede lograr más fácil usando dosificación más frecuente, infusiones prolongadas o continuas (Freifeld et al., 2011).

1.3.1 Meropenem

- **Generalidades**

El meropenem es un antibiótico β -lactámico de amplio espectro, perteneciente a la familia de los carbapenem. Se encuentra indicado como terapia empírica previa a la identificación del microorganismo causal de la infección. Tiene un espectro de acción in vitro amplio contra patógenos gram positivos y gram negativos, incluyendo productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y *Enterobacteriaceae* productoras de Amp-C lactamasas, también es activo contra anaerobios. Es bien tolerado y tiene la ventaja de ser adecuado para su administración como bolo intravenoso o en infusión. Ha mostrado mayor eficacia que la ceftazidima o piperacilina/tazobactam en el manejo de la neutropenia febril. (Mouton, Touzw, Horrevorts, & Vinks, 2000; Nyhlén et al., 1997; Perea et al., 2010). Meropenem tiene un alto nivel de estabilidad a la hidrólisis por todas las serin beta lactamasas y a diferencia de imipenem/cilastatina, es relativamente estable a la dehidropeptidasa humana 1 (DHP-1), debido a la presencia de un grupo metilo en C-1 que evita la necesidad de coadministrarlo con inhibidores (Mouton et al., 2000; Nicolau, 2008).

Figura 1-1: Estructura molecular del meropenem. (Zhanel et al., 2007)



- **Mecanismos de acción y resistencia**

Meropenem actúa como inhibidor de síntesis de pared celular mediante la unión y posterior inactivación de las proteínas de unión a penicilinas (PBP's), con mayor afinidad por las PBP2 y PBP3. En las bacterias gram negativas este fármaco ingresa a la membrana celular por medio de difusión pasiva a través de las porinas; sin embargo en microorganismos carentes de porinas existe una menor susceptibilidad a los agentes carbapenémicos debido a una disminución en la permeabilidad. (Zhanel et al., 2007)

La resistencia a este fármaco se puede ver mediada por la producción de carbapenemasas o por otros mecanismos como la disminución en la permeabilidad del fármaco y por la sobreexpresión de bombas de eflujo del fármaco (Perea et al., 2010;

Zhanel et al., 2007). Meropenem es estable contra la hidrólisis por la mayoría de beta lactamasas, incluyendo AmpC beta lactamasas y BLEEs.

- **Farmacocinética**

Meropenem posee una buena distribución en un amplio rango de tejidos incluyendo pulmón, fluido intersticial, intrabdominal, peritoneal y líquido cefalorraquídeo. Tiene un volumen de distribución en estado estacionario entre 12.5 a 20.7 L en voluntarios sanos y su unión a proteínas plasmáticas es muy baja (2%). La mayoría de la dosis administrada intravenosamente no se metaboliza, su tiempo de vida media es de alrededor de 1 hora y el 70% de la dosis administrada se excreta en la orina sin experimentar cambios (Lee, Choi, Shin, Lah, & Yim, 2006; Perrott et al., 2010). Alteraciones clínicas como falla renal pueden alterar los parámetros PK del fármaco, entre estos el Clearance y el tiempo de vida media (Nicolau, 2008). No se observa efecto acumulativo en pacientes con función renal normal. En estudios se ha encontrado que el aclaramiento de meropenem se relaciona con el aclaramiento de creatinina, convirtiéndolo en el principal determinante. (Mouton et al., 2000)

- **Farmacodinamia**

Meropenem tiene una actividad bactericida tiempo dependiente, por lo tanto, el parámetro farmacodinámico que mide su eficacia farmacológica es el porcentaje de tiempo en que la concentración plasmática del fármaco se encuentra por encima de la concentración mínima inhibitoria CMI (%T>CMI) (Baldwin et al., 2008).

Niveles de 20 a 30 %T>CMI se considera que alcanza efecto bacteriostático y 40 a 50%T>CMI se considera que alcanza efecto bactericidas después de varias dosis contra bacterias a diferentes CMI. El %T>CMI tiene diferencias entre pacientes con o sin función renal reducida. En pacientes con función renal defectuosa, tiene mayor porcentaje, debido a que los niveles de meropenem en plasma disminuyen lentamente y por tanto tienen mayor exposición al medicamento. Muchos estudios han reportado que el tiempo de infusión prolongado es un método alternativo para optimizar la farmacodinamia del meropenem. (Mouton et al., 2000)

- **Interacción con fármacos**

La única interacción específica descrita es con Probenecid. Los tratamientos concomitantes con este medicamento incrementan la vida media y la concentración plasmática del meropenem, debido a la competencia por la secreción tubular activa a nivel renal. También puede reducir las concentraciones séricas de ácido valproico al inhibir una serin proteasa que se encarga de hidrolizar el glucurónido del ácido valproico y devolverlo a la circulación sistémica, esto conllevaría a la reducción en los niveles

sanguíneos de ácido valproico resultando en niveles sub terapéuticos en algunos individuos (Baldwin et al., 2008; Perea et al., 2010; Rabagliati et al., 2005).

2. Materiales y métodos

2.1 Pacientes

Este estudio consta de dos fases:

1. Fase 1. Fase de la curva de calibración para la realización de las pruebas de farmacocinética in vitro. En esta fase se incluyen pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de neoplasia hematológica que no estuvieran recibiendo terapia antibiótica y que hayan dado consentimiento informado para participar en el estudio. Se realizó una revisión de los pacientes hospitalizados en el servicio de hematología del Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, diagnosticados con neoplasia hematológica que hayan presentado neutropenia febril post quimioterapia.
2. Fase 2. Fase de experimentación con suero de pacientes con cáncer y neutropenia febril post quimioterapia. Para el ingreso a la fase 2 del estudio se definieron los siguientes criterios de inclusión (Tabla 2-1)

Tabla 2-1: Criterios de inclusión pacientes fase 2

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">✓ Adulto mayor de 18 años✓ Diagnóstico de neoplasia hematológica <i>de novo</i> confirmada o en tratamiento o en recaída.✓ Recibir tratamiento con Meropenem✓ Consentimiento informado✓ Prueba de embarazo negativa (mujeres en edad fértil)✓ Neutropenia: Recuento de Neutrófilos $<1000 \text{ mm}^3$ en los 5 días posteriores a la quimioterapia por efecto de la misma.✓ Fiebre: Temperatura corporal en una única toma $>38,3^\circ\text{C}$ o de 38°C durante una hora. |
|---|

Como criterios de exclusión se definieron: Tabla 2-2

Tabla 2-2: Criterios de exclusión

- ✓ Lesión renal aguda
- ✓ Enfermedad renal crónica de acuerdo al National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI) definida como disminución de la función renal con tasa de filtración glomerular (TFG) $< 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ o como la presencia de daño renal de forma persistente durante al menos 3 meses
- ✓ Falla hepática definida como Child-Turcotte-Pugh B o C
- ✓ Comorbilidades mayores adicionales a la neoplasia de base
- ✓ Diabetes mellitus descompensada
- ✓ Falla cardíaca estadio B, C y D (Stevenson-Forrester)
- ✓ Hipotiroidismo mal controlado y/o mixedema
- ✓ Terapia antimicrobiana combinada con aminoglucósidos o glucopéptidos
- ✓ Infección del torrente sanguíneo polimicrobiana
- ✓ Pacientes embarazadas.

A cada uno de los pacientes candidatos a ingresar al estudio, se les solicitó consentimiento informado y posteriormente se procedió a recolectar datos generales mediante cuestionario, como se muestran en los Anexos A,B,C y D. En este formulario se anotó el municipio de origen y procedencia acorde a la codificación División Política Administrativa de Colombia DIVIPOLA («Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE)», s. f.), depuración de creatinina en mL/min estimada según la fórmula del *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) (Cirillo, 2010), y diagnóstico de ingreso acorde al Código Internacional de Enfermedades -10 (CIE-10) («WHO | International Classification of Diseases (ICD)», s. f.).

2.2 Diseño del estudio

Se realizó un estudio abierto, no aleatorizado, observacional, descriptivo, prospectivo, en el servicio de hematología del INC. El protocolo fue aprobado por ambos Comités de Ética Institucionales (Facultad de Farmacia e INC). Para la realización del estudio se contó con financiación del INC (presupuesto de inversión de la nación, código INC- 410-30610-709).

2.2.1 Definición de variables

- **Neutropenia:** Recuento absoluto de neutrófilos $< 1.000/\text{mm}^3$ o que se pronostique $< 1.000/\text{mm}^3$ en los próximos 3 a 5 días por efecto de la quimioterapia
- **Fiebre:** Temperatura de 38°C por una hora o única toma de temperatura $> 38,3^\circ\text{C}$.

La neutropenia febril debía ser secundaria a quimioterapia antineoplásica intensiva, convencional de inducción, de mantenimiento para una neoplasia hematológica de diagnóstico reciente o secundario a quimioterapia de reinducción o consolidación como tratamiento de neoplasia hematológica en primera recaída.

2.2.2 Etapas del estudio

En primera instancia se realizó la socialización del estudio al personal médico y de enfermería en el INC, mediante conferencias magistrales en el auditorio Mario Gaitán Yanguas y charlas al servicio de hematología y medicina interna por parte de la investigadora principal del proyecto (Doctora Sonia Isabel Cuervo). También se socializó el estudio mediante visitas en las entregas de turno al servicio de enfermería por parte de los investigadores secundario. Posterior a esto se realizó la recolección de las muestras.

2.2.3 Preparación del sitio de investigación

La investigadora principal en conjunto con el grupo de investigadores cumplió con los requisitos exigidos por el Comité de ética y el Grupo de Investigación del INC para poder iniciar la recolección de los pacientes. En esta etapa de la investigación todos los investigadores realizaron el Curso CITI (*COLLABORATIVE INSTITUTIONAL TRAINING INITIATIVE*) de buenas prácticas clínicas en investigación avalado por la Universidad de Miami y recibieron su respectiva certificación.

Fase 1: Se tomaron 15 muestras de sangre de pacientes con diagnóstico de neoplasia hematológica sin neutropenia febril, que no estuvieran recibiendo terapia antimicrobiana, con diferentes valores de albúmina sérica, según los resultados informados por la sección de química del Laboratorio Clínico del INC, con el fin de parear los resultados obtenidos de cada uno de los pacientes que se incluyeron en la fase 2.

Fase 2: Se tomaron seis muestras de sangre a cada uno de los pacientes con diagnóstico de neoplasia hematológica y NFPQ, que estaban en tratamiento con Meropenem a dosis de 2 gramos IV cada 8 horas.

2.2.4 Consentimiento informado

Se obtuvo el consentimiento informado de cada uno de los pacientes que ingresaron al estudio en las fases 1 y 2, con la presencia de dos testigos, por medio del diligenciamiento del consentimiento por escrito para las diferentes fases del estudio previa explicación del mismo, acorde al entorno legislativo que regula la investigación clínica en humanos contemplado en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud y la Resolución 2378 de 2008 del Ministerio de Protección Social por el cual se adoptan las Buenas Prácticas Clínicas.

2.2.5 Seguimiento y control por parte del grupo de Monitoría de Investigación del INC

Este estudio fue supervisado durante todo su tiempo de desarrollo, desde la fecha de aprobación del Comité de ética e investigación del INC hasta la verificación de los resultados obtenidos. La monitora del estudio fue la Bact. Lina María Martínez (monitora de investigación) quien pertenece al grupo de Investigación del INC, con el fin de garantizar la aplicación de las buenas prácticas en investigación clínica.

2.3 Administración del medicamento y toma de muestras

El antibiótico se encuentra en forma de polvo estéril para reconstituir a solución inyectable, en concentración de 2 gramos de Meropenem producida por el laboratorio Pisa. La reconstitución del antibiótico se realizó en el Servicio de Química farmacéutica del INC, la cual se hizo en solución salina al 0,9%. Después de reconstituido, la solución se aplicó por vía endovenosa cada 8 horas mediante infusión, durante 1 a 1.5 horas.

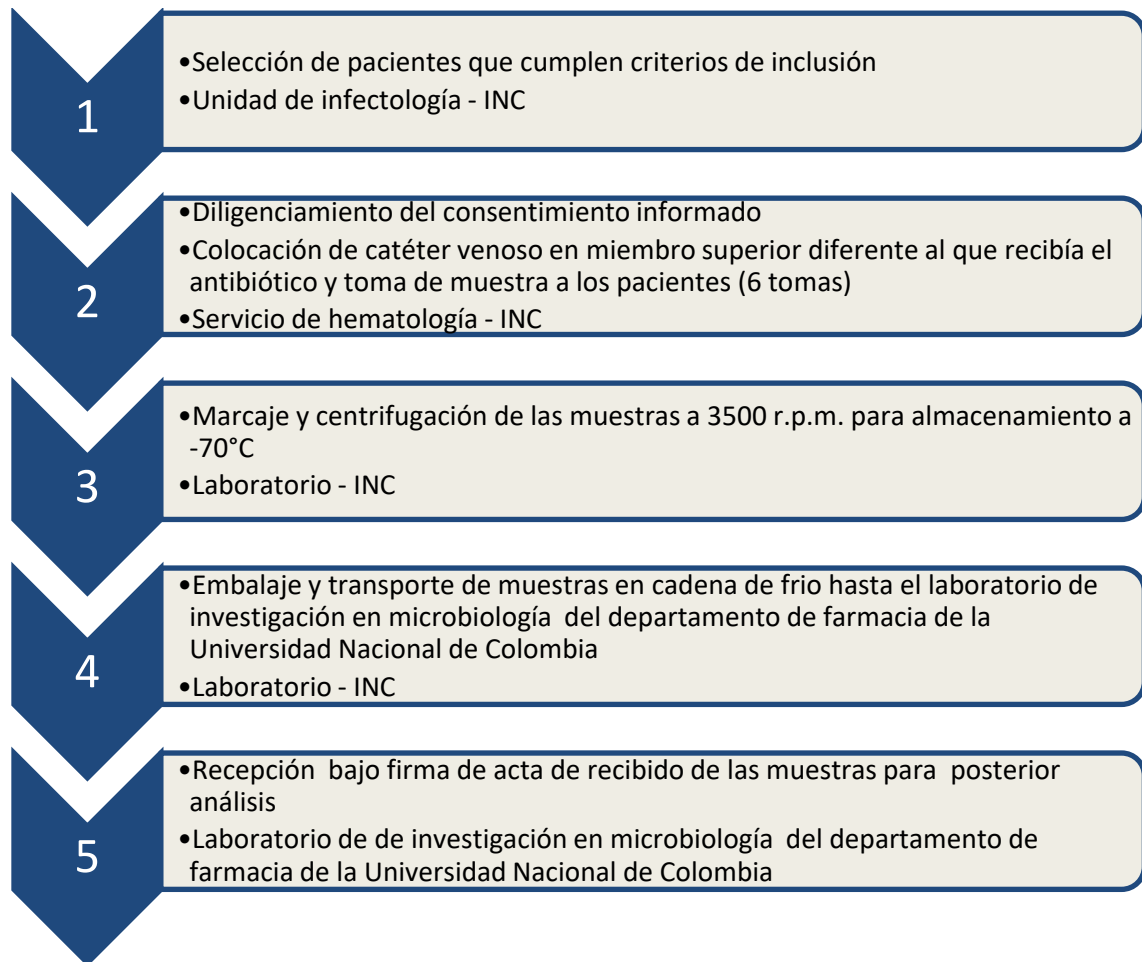
Después de 24 horas de aplicada la primera dosis del antibiótico, considerándose que su concentración sérica se encontraba en estado estacionario, se procedió a la recolección de las 6 muestras de sangre como se describe en la tabla 2-3.

Tabla 2-3: Relación toma de muestras y tiempo de toma

Muestra	Tiempo de toma
1	5 min posterior a la dosis de Meropenem, al menos 24 h del inicio de este
2	30 min posterior a la dosis de Meropenem
3	90 min posterior a la dosis de Meropenem
4	3 h posterior a la dosis de Meropenem
5	5 h posterior a la dosis de Meropenem
6	10 min antes de la siguiente dosis de Meropenem (8 horas)

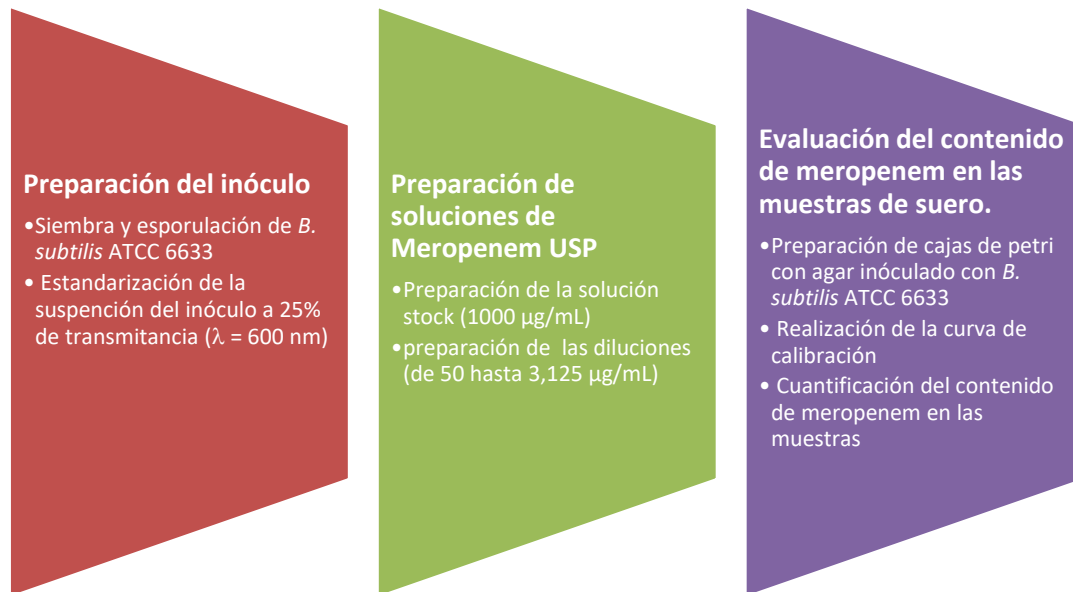
Las seis muestras se tomaron bajo técnica aséptica colocando un catéter venoso periférico calibre 22 ó 24 marca *Becton Dickinson* en un miembro superior del paciente diferente a la utilizada para la aplicación del antibiótico. Para facilidad en la toma de las muestras se adicionó al catéter venoso un conector de doble flujo marca *Becton Dickinson*. Una vez se realizó la toma de la última muestra, se retiró el catéter y se hizo revisión de la hemostasia. El paciente continuaba en observación durante 24 horas para descartar complicación asociada. Ninguno de los pacientes que entraron en la fase calibración ni en la fase 2 del estudio presentó complicaciones locales ni sistémicas relacionadas con el proceso de toma de muestras.

Cada muestra se recogió en tubo para química sanguínea marca *Becton Dickinson Vacutainer* Ref 367986, previa identificación con el número de la muestra y las iniciales del nombre del paciente. Posteriormente, cada muestra se centrifugó a 3500 rpm por 10 minutos en una centrífuga marca *Clay Adams* y luego cada muestra se envasó en un criovial marcado con los números correspondientes de la muestra con un marcador indeleble, cada criovial se depositó en una gradilla y ulteriormente se guardó en un congelador *Thermo Scientific Revco®* a -70°C hasta su transporte y entrega en el Laboratorio de investigación en microbiología del Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia donde se mantuvieron congelados hasta su análisis. (Figura 2-1)

Figura 2-1: Flujograma de toma y procesamiento de muestra

2.4 Métodos analíticos

Figura 2-2: Flujograma de procesamiento de método de difusión en gel



2.4.1 Preparación y estandarización del inóculo

- **Preparación del inóculo**

A partir de una cepa liofilizada de *Bacillus subtilis* ATCC 6633 marca Microbiologics, se realizó una siembra por agotamiento en una caja de Petri con agar antibiótico No. 1. y se llevó a incubación durante 24 horas a 30°C. Posterior a esto, se inculó caldo para esporulación preparado de acuerdo a la norma AFNOR T72-231 de agosto de 1988, con 2 a 3 colonias aisladas del cultivo y se puso en incubación y en agitación a 200 r.p.m. a 30°C en Erlenmeyer para fermentación durante los días necesarios para que se dé la esporulación (5 – 7 días). Durante estos días se realizó inspección de la esporulación del caldo mediante coloración de gram.

Una vez esporulado, se adicionaron 10 mL del caldo a un frasco Podinsky con agar para preparación de esporas (norma AFNOR T72-231) y con perlas de vidrio y se llevó nuevamente a incubación a 30°C durante los días necesarios para la esporulación del bacilo. La verificación de la esporulación se realizó igual que para el caldo.

Una vez esporulado, en el frasco se adicionó buffer fosfato 0,1M pH 8.0 para realizar la cosecha del microorganismo, se agitó manualmente para que las perlas de vidrio ayuden

a recoger todo el cultivo obtenido y se transfirieron asépticamente a un Erlenmeyer estéril. Se realizaron dos lavados del cultivo para eliminar impurezas mediante centrifugación a 5300 r.p.m. durante 15 minutos y resuspensión en buffer fosfato pH 8.0.

- **Estandarización de la suspensión**

A la suspensión del inóculo obtenida, se adicionó buffer fosfato 0.1M pH 8.0 en cantidad necesaria para obtener una suspensión de transmitancia del 25%, a una longitud de onda de 600 nm, contra blanco de buffer fosfato 0.1M pH 8.0, leída mediante espectrofotómetro.

Esto garantizó una suspensión estandarizada con una población de microorganismos de 10^7 a 10^8 UFC / mL. Después se distribuyó en alícuotas en viales estériles y se conservó en congelación a -20°C hasta su uso.

Para tener una magnitud de halos adecuada ($<35\text{mm}$), se trabajó con inóculos con una población de microorganismos de entre 10^5 y 10^6 UFC / mL, lo cual se logró con una proporción de 2 mL de suspensión estandarizada por cada 100 mL de agar antibiótico No. 11.

2.4.2 Preparación de la solución stock y diluciones de meropenem.

- **Preparación de la solución stock**

Para la preparación de la solución de meropenem, se pesó una cantidad exacta de Meropenem USP en polvo para reconstituir con buffer fosfato 0,1M pH 8.0 estéril en un balón aforado de 10mL para obtener una solución stock de concentración 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Ulteriormente se alicuotó en crioviales en cantidad de 1mL y se congeló a -20°C hasta su uso.

- **Preparación de las diluciones**

A partir de la solución stock, se realizaron diluciones sucesivas 1:2 con buffer fosfato 0.1M pH 8.0, hasta obtener un total de 5 concentraciones. La preparación de las diluciones se realizaba el mismo día que se iban a utilizar en el ensayo.

Las concentraciones obtenidas después de las diluciones fueron las siguientes:

1. 50 µg/mL
2. 25 µg/mL
3. 12,5 µg/mL
4. 6,25 µg/mL
5. 3,125 µg/mL

2.4.3 Ensayo biológico – Método de difusión en gel

- **Preparación de las cajas de petri con agar inoculado.**

Para la preparación de las cajas de Petri con agar inoculado se procedió de la siguiente manera:

1. Se preparó agar antibiótico No. 11. Para esto se preparó 100 mL de agar antibiótico No. 1 de acuerdo a las instrucciones del fabricante (MERCK) en frasco tapa rosca, y se ajustó a pH 8.0 con el potenciómetro. Se llevó a ebullición hasta su completa homogenización y por último se llevó a autoclave para su esterilización.
2. Una vez esterilizado, los frascos con agar se cerraron herméticamente y se llevaron a baño maría termostataado a 50°C y se dejaron a dicha temperatura durante el tiempo necesario hasta conseguir el equilibrio térmico.
3. Dentro de cajas de Petri plásticas desechables marca Greiner® se pusieron con una pinza estéril de 6 a 7 *pen cylinders* (cilindros de acero inoxidable de 8mm de diámetro x 10 mm de altura) distribuidos uniformemente en las cajas con ayuda de una plantilla de ubicación. (5 cajas por muestra)
4. Una vez ubicados los *pen cylinders*, se adicionaron 2 mL de la suspensión estandarizada del inóculo de *Bacillus subtilis* ATCC 6633 a los 100 mL de agar antibiótico No. 11 atemperado a 50°C. Se homogeneizó mediante agitación vigorosa y posteriormente con jeringa estéril se tomaron 15 mL y se dispensaron cuidadosamente en las cajas con los cilindros. Las cajas con el medio se dejaron en reposo sobre una superficie plana hasta su solidificación.

5. Finalmente, luego de la solidificación del agar, los cilindros se retiraron con pinza estéril para dejar libre la formación de los pozuelos.

- **Siembra de las diluciones del antibiótico en las cajas de Petri para curva de calibración.**

1. Previa marcación de los pozuelos, se dispensó con micropipeta marca Select BioProducts, 100 μ L de cada una de las 5 diluciones del stock de meropenem en sus respectivos pozuelos. El procedimiento se realizó por quintuplicado.

2. Una vez dispensada la dilución, se dejaron las cajas en un período de pre-infusión de 30 minutos a temperatura ambiente antes de llevarlas a la incubadora. Se incubaron durante 6 horas a 37°C.

3. Transcurrido este tiempo, se retiraron las cajas de la incubación y se realizó la medición de los halos de inhibición formados alrededor de cada pozuelo con ayuda de cuenta colonias y un calibrador digital electrónico marca WWR.

Nota: Se realizó una curva de calibración por lote de muestras procesadas.

- **Siembra de las muestras de los pacientes en las cajas de Petri.**

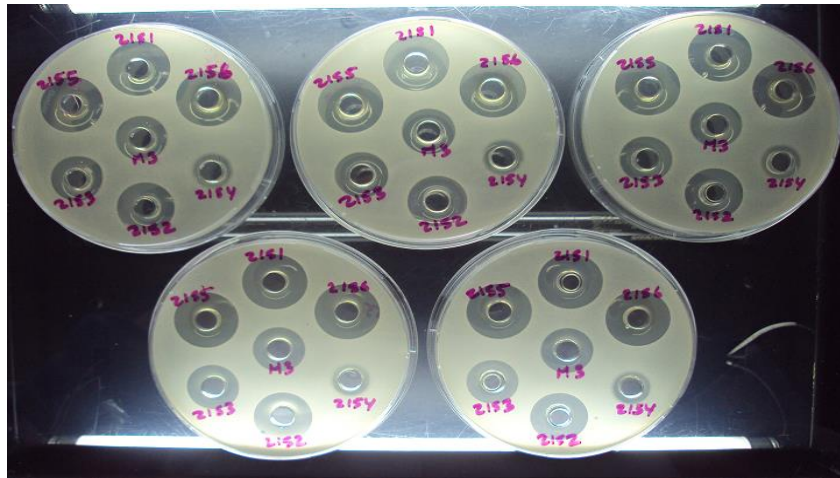
1. Las muestras de los pacientes se diluyeron cuando fue necesario, con buffer fosfato 0.1M pH 8.0 para obtener halos de inhibición ajustables a la curva de calibración realizada previamente con el estándar de Meropenem.

2. Previa marcación de los pozuelos, se dispensó con micropipeta, 100 μ L de la muestra completa o diluida en sus respectivos pozuelos. El procedimiento se realizó por quintuplicado para cada muestra.

3. Una vez dispensada la dilución, se dejaron las cajas en un período de pre-infusión de 30 minutos a temperatura ambiente antes de llevarlas a la incubadora. Se incubaron durante 6 horas a 37°C.

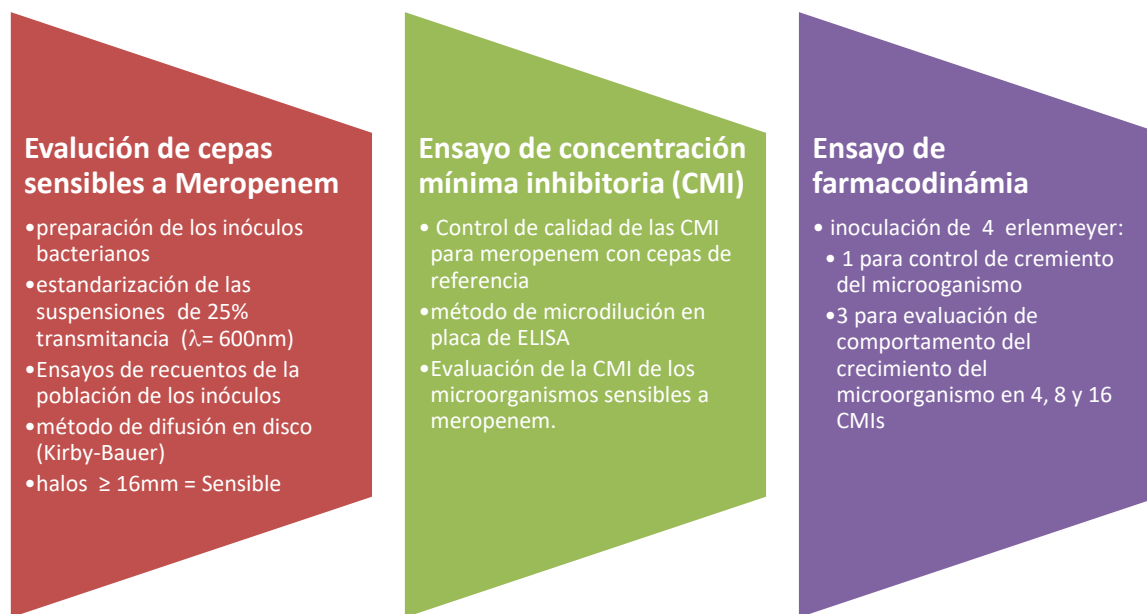
4. Transcurrido este tiempo, se retiraron las cajas de la incubación y se realizó la medición de los halos de inhibición formados alrededor de cada pozuelo con ayuda de cuenta colonias y un calibrador digital electrónico. (Figura 2-2)

Figura 2-3: Ensayo microbiológico – Halos de inhibición



2.4.4 Ensayo biológico – Evaluación farmacodinámica de Meropenem

Figura 2-4: Flujoograma de procesamiento de Farmacodinamia



- **Control de calidad del procedimiento de CMI**

Para garantizar que el procedimiento se efectuara correctamente, primero se realizó el ensayo con las cepas de referencia para meropenem de acuerdo a la NCCLS, para confirmar que los rangos de control de calidad de las CMI ($\mu\text{g/mL}$) fueran aceptables para dicho antibiótico. Las cepas de referencia utilizadas fueron: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 y *Enterococcus faecalis* ATCC 29212

- ✓ **Preparación del inóculo**

A partir de las cepas de referencia congeladas, se extrajo con asa estéril desechable, una muestra de cada uno de los microorganismos a trabajar y se sembró por

agotamiento en cajas con agar antibiótico No. 1 y se llevaron a incubación a 37°C durante 24 horas.

Transcurrido este tiempo se procedió a escoger colonias aisladas de los cultivos que estuvieron puros y se realizó un cultivo masivo en agar antibiótico No. 1 y se llevó a incubación a 37°C durante 24 horas. Posterior a esto, se recogió el cultivo adicionando 5 mL de caldo tripticasa soya con 20% de glicerol a la caja de Petri que lo contenía y se transfirió a un Erlenmeyer estéril.

✓ **Estandarización de las suspensiones**

A las suspensiones de los inóculos obtenidas, se adicionó caldo tripticasa soya con 20% de glicerol, en cantidad necesaria para obtener suspensiones de transmitancia del 25%, a una longitud de onda de 600 nm, contra blanco de caldo tripticasa soya con 20% de glicerol, leída mediante espectrofotómetro. Esto garantizó suspensiones estandarizadas con una población de microorganismos de 10^7 a 10^8 UFC / mL. Después se distribuyeron en alícuotas en viales estériles y se conservaron en congelación a -20°C hasta su uso.

✓ **Ensayos de recuentos de los inóculos.**

A partir de las suspensiones previamente preparadas, se realizaron diluciones entre 10^{-6} hasta 10^{-8} con Buffer fosfato pH 7.0 para confirmar la población ajustada previamente en las suspensiones. El procedimiento se realizó por triplicado para cada dilución, con la técnica de recuento en placa por profundidad con agar antibiótico No.1 fundido y atemperado a 45°C. Las cajas con el agar solidificado se llevaron a incubación a 37°C durante 24 horas. Después de esto se realizó el conteo de las colonias con ayuda de cuenta colonias marca Hellige

✓ **Ensayo de concentración mínima inhibitoria (CMI)**

1. El ensayo se realizó por el método de microdilución en caldo en placas de ELISA marca TPP. Se preparó caldo Mueller-Hinton concentración simple y concentración doble según instrucciones del fabricante (MERCK) y se llevaron a esterilizar en autoclave.
2. Se tomó un volumen definido de la solución stock de meropenem (1000 µg/mL) para comenzar en la primera columna (No. 1) de la placa de ELISA con una concentración de meropenem de 256 µg/mL al diluirla con caldo MH doble concentración para obtener un volumen final de 200 µL. Desde la columna No. 2 hasta la 11 se dispensaron con micropipeta, 100 µL de caldo MH concentración simple y en la columna 12 se dispensaron 200 µL. Este procedimiento se repitió para todas las filas de la placa, desde la fila A hasta la H.
3. Con el fin de realizar diluciones seriadas 1:2 del activo, con una pipeta multicanal marca HTL se mezcló el contenido de la columna 1 desde la fila A hasta la H y se

transfirió 100 uL a la columna 2 de cada fila y se homogenizó. El proceso se repitió sucesivamente hasta la columna 10 donde los 100 µL que sobraban se descartaron.

4. Posteriormente, se preparó el volumen necesario de inóculo de los microorganismos de referencia (*Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 y *Enterococcus faecalis* ATCC 29212), los cuales fueron ajustados a una población de 10^4 UFC/mL en caldo MH concentración simple. De esta suspensión se dispensó 100 µL en cada pozo desde la columna 1 hasta la 11. La columna 11 sin activo, sirvió como control positivo y la columna 12 sin activo y sin microorganismo, como el control negativo. Cada microorganismo se trabajó por duplicado (2 filas por placa).
5. La placa se llevó a incubar a 37°C durante 18 a 20 horas.
6. Para leer la CMI se observó la mínima concentración de meropenem en donde no se observó turbidez (crecimiento del microorganismo).
7. Los valores de CMI obtenidos para cada cepa de referencia estuvieron dentro de los rangos aceptables según la NCCLS (Lorian V., 2005) y se procedió a realizar el ensayo con las cepas a estudiar.

- **Evaluación de la CMI para los microorganismos sensibles a Meropenem.**

- ✓ **Preparación de los inóculos**

A partir de las cepas congeladas se extrajo con asa estéril desechable, una muestra de cada uno de los microorganismos a trabajar y se sembró por agotamiento en cajas con agar antibiótico No. 1 y se llevaron a incubación a 37°C durante 24 horas.

Transcurrido este tiempo se procedió a escoger colonias aisladas de los cultivos que estuvieron puros y se realizó un cultivo masivo en agar antibiótico No. 1 y se llevó a incubación a 37°C durante 24 horas. Posterior a esto, se recogió el cultivo adicionando 5 mL de caldo tripticasa soya con 20% de glicerol a la caja de Petri que lo contenía y se transfirió a un Erlenmeyer estéril.

- ✓ **Estandarización de las suspensiones**

A las suspensiones de los inóculos obtenidas, se adicionó caldo tripticasa soya con 20% de glicerol, en cantidad necesaria para obtener suspensiones de transmitancia del 25%, a una longitud de onda de 600 nm, contra blanco de caldo tripticasa soya con 20% de glicerol, leída mediante espectrofotómetro. Esto garantizó suspensiones estandarizadas con una población de microorganismos de 10^7 a 10^8 UFC / mL. Después se distribuyeron en alícuotas en viales estériles y se conservaron en congelación a -20°C hasta su uso.

✓ **Ensayos de recuentos de los inóculos**

A partir de las suspensiones previamente preparadas, se realizaron diluciones entre 10^{-6} hasta 10^{-8} con Buffer fosfato pH 7.0 para confirmar la población ajustada previamente en las suspensiones. El procedimiento se realizó por triplicado para cada dilución, con la técnica de recuento en placa por profundidad con agar antibiótico No.1 fundido y atemperado a 45°C. Las cajas con el agar solidificado se llevaron a incubación a 37°C durante 24 horas. Después de esto se realizó el conteo de las colonias con ayuda de cuenta colonias marca Hellige

✓ **Método de difusión en disco**

Para evaluar cuales cepas eran sensibles a meropenem, se utilizó el método cualitativo de Kirby-Bauer, estandarizado por el National Commitee for Clinical Laboratory Standars (NCCLS).

1. Se preparó agar Mueller-Hinton según las instrucciones del fabricante (MERCK) en cantidad necesaria para los diferentes microorganismos y se llevó a autoclave para su esterilización.
2. El medio se dejó atemperar a 45°C y se inoculó con el volumen necesario de inóculo de tal manera que se ajustara a la población de 0,5 del nefelómetro de Mc Farland. La muestra se homogenizó mediante agitación manual y se distribuyó por duplicado en cajas de Petri estériles que se dejaron sobre superficie plana hasta su solidificación.
3. Sobre los agares inoculados sólidos se colocó con ayuda de una pinza estéril un disco de meropenem de 10 µg marca Annar diagnóstica, una vez en la superficie se ejerció una ligera presión sobre el disco para asegurar su adherencia. Finalmente, las cajas se llevaron a incubación a 37°C durante 18 a 20 horas.
4. Se realizó medición de los halos de inhibición con ayuda de cuenta colonias y un calibrador digital electrónico.
5. Los microorganismos que presentaron halos de inhibición ≥ 16 mm se consideraron sensibles y se seleccionaron para realizar CMI. Los que presentaron halos menores se descartaron.

✓ **Ensayo de concentración mínima inhibitoria (CMI)**

1. El ensayo se realizó por el método de microdilución en caldo en placas de ELISA marca TPP. Se preparó caldo Mueller-Hinton concentración simple y concentración doble según instrucciones del fabricante (MERCK) y se llevaron a esterilizar en autoclave.
2. Se tomó un volumen definido de la solución stock de meropenem (1000 µg/mL) para comenzar en la primera columna (No. 1) de la placa de ELISA con una concentración de meropenem de 256 µg/mL al diluirla con caldo MH doble concentración para

obtener un volumen final de 200 μL . Desde la columna No. 2 hasta la 11 se dispensaron con micropipeta, 100 μL de caldo MH concentración simple y en la columna 12 se dispensaron 200 μL . Este procedimiento se repitió para todas las filas de la placa, desde la fila A hasta la H.

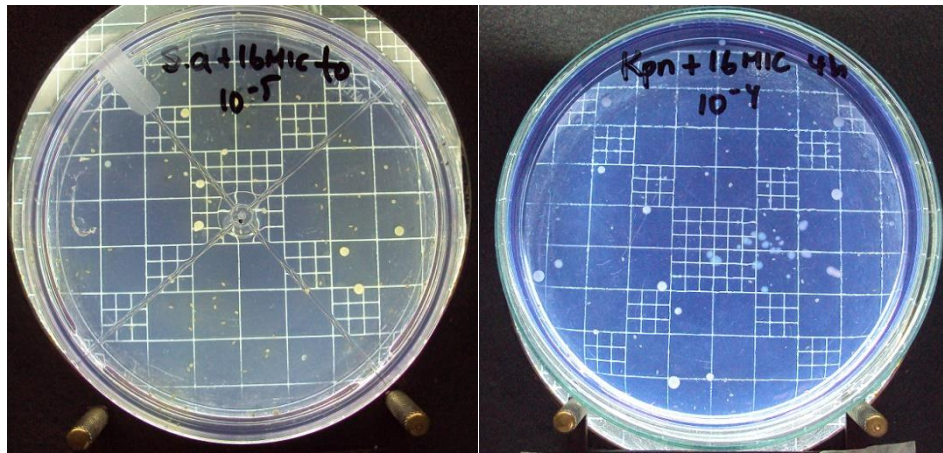
3. Con el fin de realizar diluciones seriadas 1:2 del activo, con una pipeta multicanal marca HTL se mezcló el contenido de la columna 1 desde la fila A hasta la H y se transfirió 100 μL a la columna 2 de cada fila y se homogenizó. El proceso se repitió sucesivamente hasta la columna 10 donde los 100 μL que sobraban se descartaron.
4. Posteriormente, se preparó el volumen necesario de inóculo de los microorganismos previamente seleccionados, entre los cuales se encontraban: *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Listeria innocua* y *Staphylococcus epidermidis*, los cuales fueron ajustados a una población de 10^4 UFC/mL en caldo MH concentración simple. De esta suspensión se dispensó 100 μL en cada pozo desde la columna 1 hasta la 11. La columna 11 sin activo, sirvió como control positivo y la columna 12 sin activo y sin microorganismo, como el control negativo. Cada microorganismo se trabajó por duplicado (2 filas por placa).
5. La placa se llevó a incubar a 37°C durante 18 a 20 horas.
6. Para leer la CMI se observó la mínima concentración de meropenem en donde no se observó turbidez (crecimiento del microorganismo).

- **Ensayo de farmacodinamia**

1. Se prepararon 4 Erlenmeyer de fermentación con 100 mL de caldo Mueller Hinton (MH), de acuerdo a las especificaciones del fabricante y se llevaron a esterilización mediante autoclave.
2. Una vez los caldos alcanzaron la temperatura ambiente se inocularon de la siguiente manera:
 - a. Control: Se realizó un control del crecimiento del microorganismo. Para esto se tomó de la suspensión de 25% de transmitancia de *K. pneumoniae* y *S. aureus* preparados previamente para el ensayo de CMI, una alícuota suficiente para llevar la población a 10^{-6} en los 100 mL del caldo.
 - b. CMI: a los 100 mL de caldo se adicionó la alícuota del stock de meropenem necesaria para que tenga una concentración de 4 CMI (4 $\mu\text{g/mL}$), 8 CMI (8 $\mu\text{g/mL}$) y 16 CMI (16 $\mu\text{g/mL}$) en diferentes Erlenmeyer.
 - c. Una vez los caldos con las diferentes concentraciones de meropenem quedaron listos, se les adicionó la alícuota de la suspensión de 25% de transmitancia de los inóculos escogidos, necesaria para llevar la población a 10^{-6} en los 100 mL del caldo.
3. De cada uno de los caldos se tomó una alícuota de 1 mL y se transfirió a un tubo ependorff. Este paso fue el tiempo cero.
4. Se llevó a centrifugar a 12.000 r.p.m. durante 3 minutos.

5. Transcurrido este tiempo se retiraron los tubos de la centrifuga, se descartó el sobrenadante y el sedimento se resuspendió en 1 mL de caldo Mueller Hinton. Se homogenizó mediante vortex y se repitió el paso 4.
6. Nuevamente se retiró el sobrenadante de cada tubo y se resuspendió en 1 mL de caldo MH. A partir de esta suspensión, se realizaron diluciones para realizar los recuentos del microorganismo mediante la técnica de recuento en placa con agar Mueller Hinton adicionado con glucosa y púrpura de bromocresol, ajustado a $\text{pH } 7,6 \pm 0,1$ para facilitar la visualización y el conteo de las colonias.
7. Las placas de Petri se llevaron a incubación a 37°C durante 24 horas.
8. El procedimiento se repitió desde el paso 3 hasta el 7 cada 4 horas, durante 24 horas (tiempos: 4, 8, 12, 16, 20 y 24 horas).
9. Transcurrido el tiempo de incubación se realizaron los recuentos con ayuda de cuenta colonias. (Figura 2-5)

Figura 2-5: Ensayo de farmacodinamia – Recuento en placa



2.5 Análisis estadístico

Se calculó el tamaño de la muestra para cada fase de 15 sujetos estimando un índice de abandonos del 33% a fin de contar con 10 sujetos, se tabuló la información en hoja de cálculo Excel® versión 2010. Las correlaciones entre dosis y respuesta (Halos de Inhibición) se realizaron mediante el ajuste por mínimos cuadrados. Todos los cálculos y gráficas farmacocinéticos y farmacodinámicos se realizaron haciendo uso de la hoja de cálculo Excel® en ambiente Windows 10.

Teniendo en cuenta el comportamiento monocompartimental del meropenem, los parámetros PK se calcularon según las siguientes ecuaciones (Shargel et al., 2007):

Ecuación 2.1. Volumen de distribución. $Vd = \frac{Dosis}{C_0}$

Ecuación 2.2. Tiempo de vida media. $t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{Kel}$ Donde Ln es logaritmo natural

Ecuación 2.3. Clearance. $Cl = Vd \cdot Kel$

Ecuación 2.4. Área Bajo la Curva (ABC). Se calculó mediante la regla lineal trapezoidal 0 a tx, mediante la sumatoria de las concentraciones progresivas de C1 (concentración sérica en la primera muestra) hasta C6 (concentración sérica en la última muestra) con el producto de las diferencias en los tiempos de toma de cada una de las muestras.

$$ABC_0^{tx} = \frac{(C1 + C2)}{2} \cdot (t2 - t1) + \frac{(C2 + C3)}{2} \cdot (t3 - t2) \dots + \frac{(Cx - 1 + Cx)}{2} \cdot (tx - tx - 1)$$

Al realizar la curva de concentración vs tiempo, se pudo estimar la Concentración inicial y la constante de eliminación mediante la fórmula $y = mx + b$, donde m es la Kel y b el intercepto en el eje Y, que representa la C₀.

Ecuación 2.5. Concentraciones calculadas. Se calculó para comparar los valores reales con los valores teóricos para infusión de 1 hora o 1.5 horas.

$$C(t) = \frac{R^0}{Vd \cdot Kel} \cdot (1 - e^{-Kel \cdot t(i)})$$

El porcentaje de T>CMI se determina por observación mediante gráfica, del tiempo durante el intervalo de dosis que supera la CMI del microorganismo estudiado.

3.Resultados

3.1 Fase 1

En esta fase se incluyeron a 15 pacientes, con un rango de edad entre 20 y 84 años, media 47,5 (D.E. \pm 20,2), de los cuales 7 fueron mujeres y 8 hombres. Los valores de albúmina medidos oscilaron entre 1,9 y 3,83 g/dL con media de 2,84 g/dL (D.E. \pm 0,68) y las proteínas séricas totales oscilaron entre 3,3 y 8,4 g/dL con media de 5,97 g/dL (D.E. \pm 1,2). El rango de leucocitos en sangre fue desde 1.970 hasta 13.520 Leu/mm³ con media de 5.736 (D.E. \pm 3580,15), el de neutrófilos fue desde 670 hasta 12.470 Neu/mm³ con media de 4.511,3 (D.E. \pm 3.366,81). Con respecto a la frecuencia de las neoplasias hematológicas se documentaron 8 pacientes con linfoma, 5 pacientes con leucemia linfoblástica aguda y 2 pacientes con mieloma múltiple (Tabla 3-1).

Tabla 3-1: Características demográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes de la fase 1.

Parámetro	Media \pm D.S. O Número (%) <i>n</i> = 15
Género (masculino: femenino)	8:7
Edad (años)	47,5 \pm 20,2
Peso (Kg)	57,4 \pm 8,69
Talla (cm)	165,5 \pm 6,7
IMC (Kg/m ²)	
18-20,9	7 (46,6)
21-24,9	7 (46,6)
\geq 25	1 (6,7)
Depuración de creatinina (mL/min/1,73 m ²) ^a	101,3 \pm 32,57
Proteínas totales (g/dL)	5,97 \pm 1,2
Albúmina en (g/dL)	2,84 \pm 0,68
Neutrófilos en sangre	4511 \pm 3366,81
Tipo de neoplasia	
Linfoma	8 (53,3)
Leucemia Linfoide	5 (33,3)

Mieloma múltiple	2 (13,3)
Quimioterapia (QT)	
GRAALL	3 (21,4)
HyperCVAD	2 (14,2)
Otra	9 (64,4)
No. De ciclo de QT	
0 – 1	8 (53,3)
2	2 (13,3)
>3	4 (26,6)
Uso de antibiótico último mes (sí: no)	1:14

3.2 Fase 2

En la fase 2 se incluyeron a 15 pacientes, cuyo rango de edades va desde 23 hasta 75 años, media 44,31 (D.E. \pm 17,72), de los cuales 9 fueron mujeres y 6 hombres. Los valores de albúmina tuvieron un rango desde 2,50 hasta 4,20 g/dL con media de 3,47 g/dL (D.E. \pm 0,47) y los de proteínas totales tuvieron un rango desde 5,30 hasta 7,90 g/dL con media de 6,29 g/dL (D.E. \pm 0,65). El rango del conteo de leucocitos en sangre fue desde 60 hasta 16560 Leu/mm³ con media de 2255 (D.E. \pm 3960,96) y el de neutrófilos fue desde 10 hasta 1050 Leu/mm³ con media de 306,25 (D.E. \pm 341,78). Con respecto a la frecuencia de las neoplasias hematológicas se documentaron: 6 pacientes con leucemia linfóide, 4 pacientes con leucemia mieloide, 3 pacientes con linfoma y 2 pacientes con mieloma múltiple. Entre los esquemas de quimioterapia usados en los pacientes se encontró que 2 pacientes recibieron GRAALL (12,5%), 2 pacientes recibieron HyperCVAD (12,5%), 3 pacientes recibieron Citarabina (18,75%), 2 pacientes recibieron IDA-FLAG (12,5%) y 7 pacientes recibieron esquemas diferentes de quimioterapia (43,75%).

De la totalidad de pacientes en tratamiento quimioterapéutico, 10 pacientes (62,5%) se encontraban en el primer ciclo de QT, 2 pacientes (12,5%) en el segundo ciclo y 4 pacientes (25%) en un ciclo de QT mayor a 3; ninguno de los pacientes recibió radioterapia o trasplante de célula hematopoyética durante la hospitalización cuando se presentó el episodio de NFPQ. En el mes previo al inicio del evento de NFPQ, todos los pacientes (100%) recibieron terapia antimicrobiana con betalactámicos. Ninguno de los pacientes recibió meropenem durante ese tiempo. En la tabla 3-2 se muestran las características demográficas, clínicas y de laboratorio generales de los pacientes

Tabla 3-2: Características demográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes de la fase 2.

Parámetro	Media ± D.S. O Número (%) n= 15
Género (masculino: femenino)	6:9
Edad (años)	44,31 ±17,72
Peso (Kg)	58,38 ± 12,79
Talla (cm)	160 ± 7,80
IMC (Kg/m²)	
<18	3 (18,75)
18-20,9	3 (18,75)
21-24,9	5 (31,25)
≥25	5 (31,25)
Creatinina (mg/dL)	0,57 ± 0,20
Depuración de creatinina (mL/min/1,73 m ²) ^a	130,62 ± 43,42
Proteínas totales (g/dL)	6,29 ± 0,65
Albúmina en (g/dL)	3,47 ± 0,47
Leucocitos en sangre	2255 ± 3960,96
Neutrófilos en sangre	306,25 ± 341,78
Tipo de neoplasia	
Linfoma	3 (18,75)
Leucemia Linfoide	6 (37,5)
Leucemia Mieloide	4 (25)
Mieloma Múltiple	2 (12,5)
Otros	1 (6,25)
Quimioterapia (QT)	
GRAALL	2 (12,5)
HyperCVAD ciclo par	2 (12,5)
Citarabina	3 (18,75)
IDA – FLAG	2 (12,5)
Otra	7 (43,75)
No. De ciclo de QT	
0 – 1	10 (62,5)
2	2 (12,5)
>3	4 (25)
Uso de antibiótico último mes (sí: no)	16:0
Antibiótico administrado	
Piperacilina/tazobactam	6 (37,5)
Cefepime	3 (18,75)
Otros	7 (43,75)

^a La depuración de creatinina se calculó usando la ecuación PKD – EPI

3.2.1 Resultados del estudio farmacocinético.

Para desarrollar una curva de calibración a partir del estándar de meropenem, se relacionaron las concentraciones conocidas del estándar con los diámetros de los halos de inhibición obtenidos en cada punto. En orden de facilitar la visualización de una recta, se transformaron los datos de concentración a logaritmo de concentración para obtener una ecuación lineal. (Tabla 3-3, Figura 3-1)

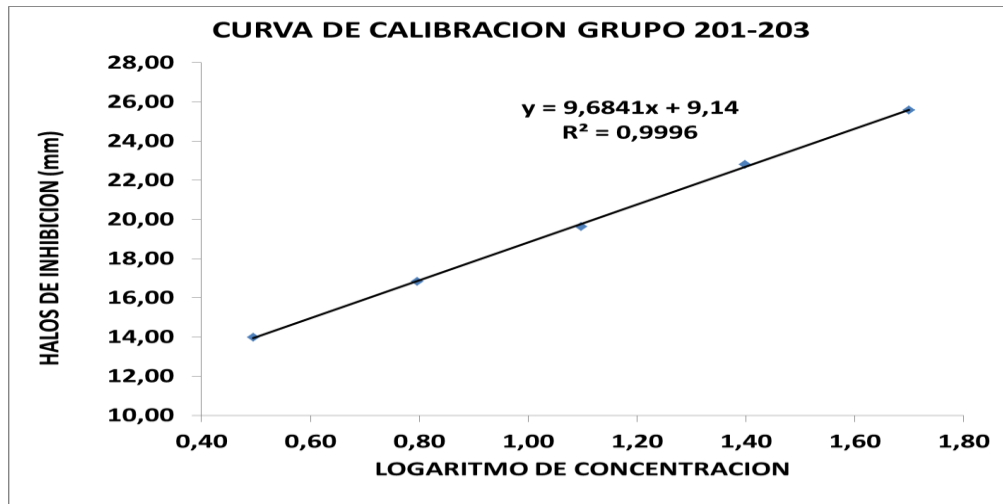
Tabla 3-3: Diámetros de los halos de inhibición obtenidos para realizar la curva de calibración con estándar de Meropenem USP

Muestra	Concentración de las diluciones de meropenem ($\mu\text{g/ml}$)	Logaritmo de concentración	Diámetros de los halos de inhibición (mm)					X	$\delta_{(n-1)}$	MIN	MAX	S _{MIN}	S _{MAX}
			Réplicas										
			1	2	3	4	5						
M1	50	1,699	25,59	25,56	25,49	25,69	25,52	25,57	0,0771	25,49	25,69	1,037	1,556
M2	25	1,398	22,79	22,86	22,94	22,75	22,65	22,80	0,1099	22,65	22,94	1,347	1,293
M3	12,5	1,097	19,8	19,58	19,6	19,74		19,64	0,0797	19,58	19,8	0,711	2,050
			19,62	19,59	19,62	19,62	19,56						
M4	6,25	0,796	16,89	16,79	16,83	16,79	16,85	16,83	0,0424	16,79	16,89	0,943	1,414
M5	3,125	0,495	14,05	14,01	13,94	13,91	13,98	13,98	0,0554	13,91	14,05	1,227	1,299

X= Promedio

σ = Desviación estándar

A cada conjunto de datos se le evaluó su distribución normal bajo el modelo estadístico Q de Dixon con un nivel de significancia (α) igual a 0.05.

Figura 3-1: Curva de calibración con estándar de Meropenem USP

A partir de dicha curva se obtuvo la ecuación de la recta con la que se estimó la concentración plasmática del fármaco en las muestras de los pacientes teniendo en cuenta el factor de dilución a la que haya sido sometido cada muestra.

Ejemplo. La ecuación para la curva del ejemplo en la figura 3-1 es $y=9,6841x + 9,14$. Para obtener los valores de concentración del paciente 201, utilizamos el promedio de halos de inhibición obtenidos en cada punto que corresponden a “y” y despejamos la “x”. Entonces:

$$x = (y - 9,14) / 9,6841$$

El promedio de los halos de inhibición para el primer punto de toma de muestra del paciente 201 es 21,33 mm. Reemplazando en la ecuación se tiene que:

$$x = (21,33 - 9,14) / 9,6841$$

$$x = (12,16) / 9,6841$$

$$x = 1,255$$

$$\text{Concentración} = \text{Antilog}_{10} (1.255) = 19.93 \mu\text{g/mL}$$

Es decir, que 1,255 es el logaritmo de la concentración de la muestra 1 del paciente 201. La concentración es igual al antilogaritmo del valor interpolado en la curva de calibración. Entonces la concentración para esta muestra será de 19,93 $\mu\text{g/mL}$.

A los valores de concentración obtenidos, se les realizó un índice de corrección aplicado al valor calculado a partir de las muestras del estándar de meropenem de control que se corrió junto con las muestras de suero para cada paciente.

La concentración del estándar de meropenem para control fue de 12.5 µg/mL. El estándar utilizado como control para la muestra 201, tuvo una concentración de 11,06 µg/mL, (diferente al esperado de 12.5 µg/mL). Entonces para corregir esa diferencia se multiplicó la concentración obtenida para la muestra por la concentración esperada del control y se divide entre la concentración real obtenida para dicho control.

$$\text{Concentración corregida} = (19,93 \mu\text{g/mL} * 12,5 \mu\text{g/mL}) / 11,06 \mu\text{g/mL}$$

$$\text{Concentración corregida} = 22,53 \mu\text{g/mL}$$

La concentración corregida para la muestra 201 sería 22,53 µg/mL. Como algunas muestras tuvieron que ser diluídas para su análisis, para obtener la concentración final de la muestra, se tuvo en cuenta el factor de dilución que se le aplicó a cada una. Para Obtener el factor de dilución de la muestra se utilizó la siguiente fórmula:

$$\text{Factor de dilución} = \text{Volumen final} / \text{Volumen utilizado de suero}$$

Para la primera muestra del paciente 201, se utilizaron 20 µL de suero y 600 µL de buffer fosfato pH. 8.0, (Volumen final= 620 µL)

$$\text{Factor de dilución muestra} = 620 \mu\text{L} / 20 \mu\text{L}$$

$$\text{Factor de dilución muestra} = 31$$

Es decir, que la muestra se diluyó 31 veces, por lo tanto, se multiplicó la concentración de la muestra por el factor de dilución para obtener la concentración real.

$$\text{Concentración real} = \text{Concentración obtenida} * \text{factor de dilución}$$

$$\text{Concentración real} = 22,53 \mu\text{g/mL} * 31$$

$$\text{Concentración real} = 698.27 \mu\text{g/mL}$$

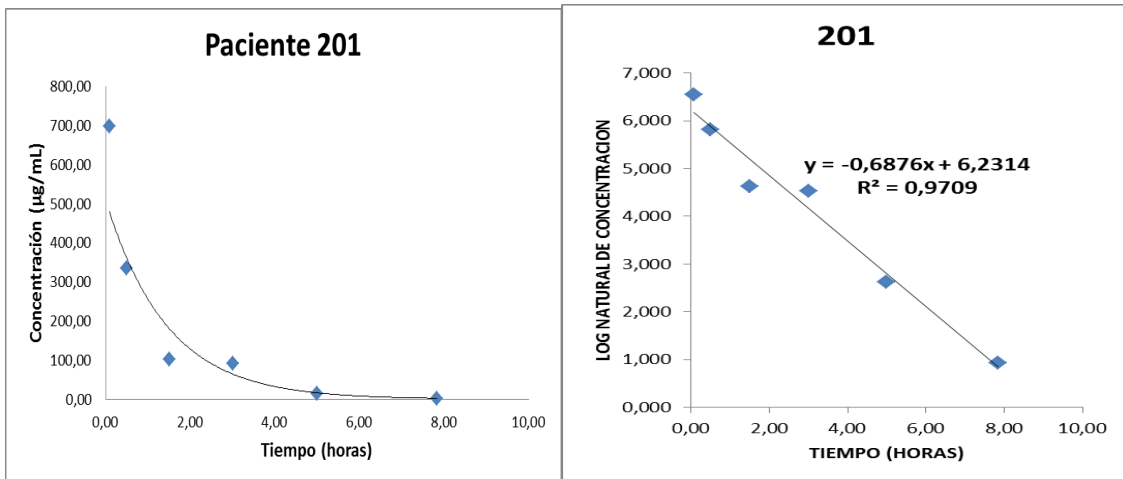
La concentración real en la primera muestra del paciente 201 fue 698.27 µg/mL.

El resumen del paciente 201 se observa en la tabla 3-4, figura 3-2.

Tabla 3-4: Tabla de datos de concentración paciente 201

Muestra	Tiempo (horas)	Concentración final (µg/mL)
2011	0,08	698,34
2012	0,50	334,72
2013	1,50	102,87
2014	3,00	92,21
2015	5,00	13,75
2016	7,83	2,53

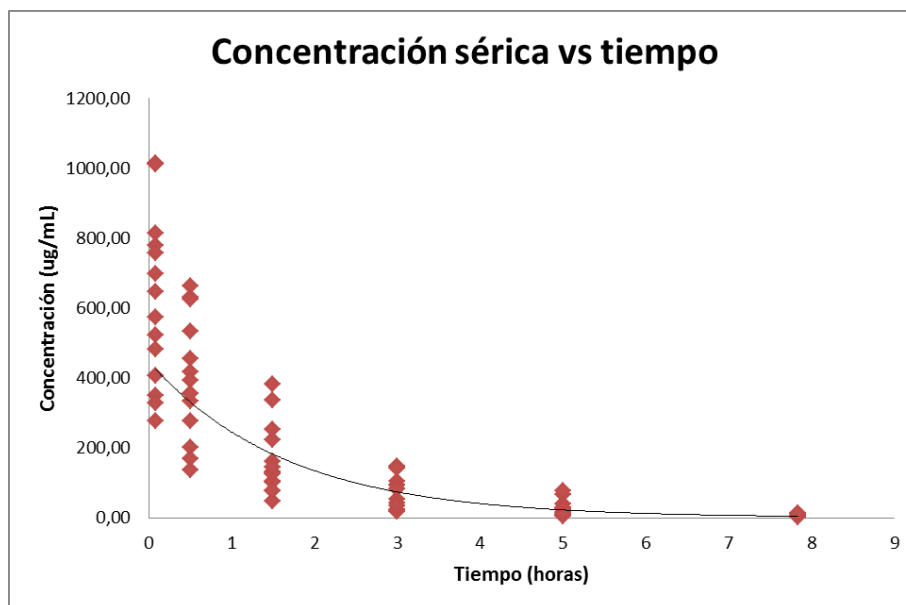
Figura 3-2: Gráficos de concentración y logaritmo de concentración versus el tiempo de toma de muestra del paciente 201



Este procedimiento se repitió para cada muestra con su respectiva curva de calibración, cuyos datos se muestran en el Anexo E. Los datos de concentración de los 6 tiempos de toma de muestra de cada paciente se presentan en la tabla 3-5, figura 3-3.

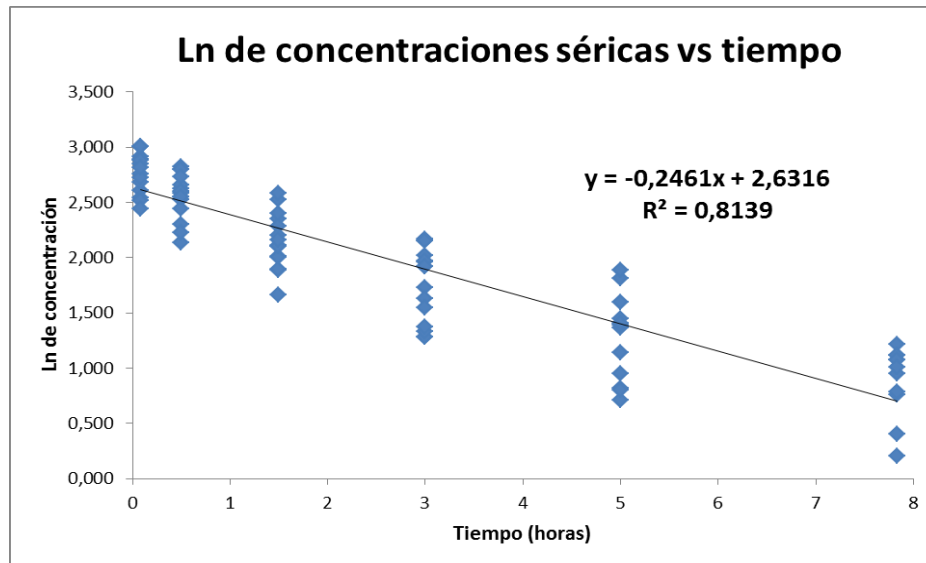
Tabla 3-5: Datos de concentración sérica de Meropenem para los diferentes tiempos de toma de muestras en los pacientes.

Tiempo (horas)	0,08	0,5	1,5	3	5	7,83
Muestra	Concentración ($\mu\text{g}/\text{mL}$)					
201	698,34	334,72	102,87	92,21	13,75	2,53
202	407,64	276,96	101,10	18,94	6,56	0,00
203	814,33	630,51	222,96	83,55	22,97	5,74
204	350,26	136,26	46,29	18,94	0,00	0,00
205	483,25	379,34	193,56	140,61	24,45	0,00
206	327,36	201,67	76,85	21,23	5,13	0,00
207	277,49	167,61	78,10	23,68	55,23	0,00
208	575,33	418,56	129,87	104,61	39,12	11,76
209	1014,71	663,17	336,51	92,34	28,20	13,07
210	777,97	454,99	160,04	53,67	6,38	1,59
211	523,60	355,39	126,42	83,24	25,39	11,92
212	757,98	394,29	126,58	42,67	158,09	15,15
213	646,23	356,15	145,72	35,13	8,88	44,57
215	1015,08	625,44	382,51	148,27	64,91	35,38
216	1011,51	533,93	252,88	140,88	77,69	26,27

Figura 3-3: Gráfica de concentración sérica calculada vs tiempo de toma de muestra de los pacientes

Para estimar valores más precisos, los valores de concentración obtenidos se transformaron a logaritmo natural en orden de linealizar la curva y obtener la ecuación de la recta. (Figura 3-4)

Figura 3-4. Gráfica de logaritmo natural de concentración sérica calculada vs tiempo de toma de muestra de los pacientes



Se observó que la recta tenía una cinética de primer orden, exhibiendo un comportamiento monocompartimental. Por lo tanto, los cálculos PK se realizaron teniendo en cuenta las fórmulas descritas para dicho modelo, detalladas en el apartado de análisis estadístico. Cabe aclarar que los tiempos de toma de muestra descritos se realizaron al finalizar la infusión del medicamento, por lo tanto, todos los cálculos aquí realizados son post-infusión.

La ecuación de la recta obtenida de la gráfica de logaritmo natural de concentración versus el tiempo de toma de muestra del paciente 201 usado en el ejemplo es $y = -0,6876x + 6,2314$ (Figura 3-2), el intercepto en y es "b" y corresponde al logaritmo natural de la concentración inicial (C_0) de dicho paciente, entonces:

$$C_0 = \text{antilogaritmo natural}(6,2314)$$

$$C_0 = 508,46 \mu\text{g/mL}$$

De la misma ecuación se obtuvo la constante de eliminación (K_{el}) para el paciente, la cual corresponde a la pendiente de la ecuación "m", por lo tanto, para el paciente 201 la K_{el} fue 0.6876, aproximando $K_{el} = 0.69$.

Para obtener el volumen de distribución (V_d) de este paciente, se aplicó la siguiente fórmula:

$$Vd = \frac{Dosis}{C_0}$$

La dosis suministrada fue de 2 gramos de meropenem y la concentración inicial fue de 508,46 µg/mL, se igualaron las unidades a gramos por litro (g/L) y se reemplazó en la fórmula:

$$Vd = 2g / 508,46 g/L$$

$$Vd = 3.93 L$$

Para obtener el tiempo de vida media $t_{1/2}$, se aplicó la fórmula:

$$t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{K_{el}}$$

El valor del logaritmo natural de 2 es 0.693, entonces:

$$t_{1/2} = 0.693 / 0.6876 h^{-1}$$

$$t_{1/2} = 1.007 \text{ horas}$$

El tiempo de vida media del paciente 201 fue de 1.007 horas, aproximando 1.01 horas.

Para obtener el Clearance del paciente, se aplicó la fórmula:

$$\text{Clearance. } Cl = Vd \cdot K_{el}$$

Reemplazando,

$$Cl = 3.93 L \cdot 0.6876 h^{-1}$$

$$Cl = 2.70 L/h$$

Finalmente, para calcular el área bajo la curva (ABC) se aplicó la fórmula:

$$ABC_0^{t_8} = \frac{(C_1 + C_2)}{2} \cdot (t_2 - t_1) + \frac{(C_2 + C_3)}{2} \cdot (t_3 - t_2) \dots + \frac{(C_x - 1 + C_x)}{2} \cdot (t_x - t_{x-1})$$

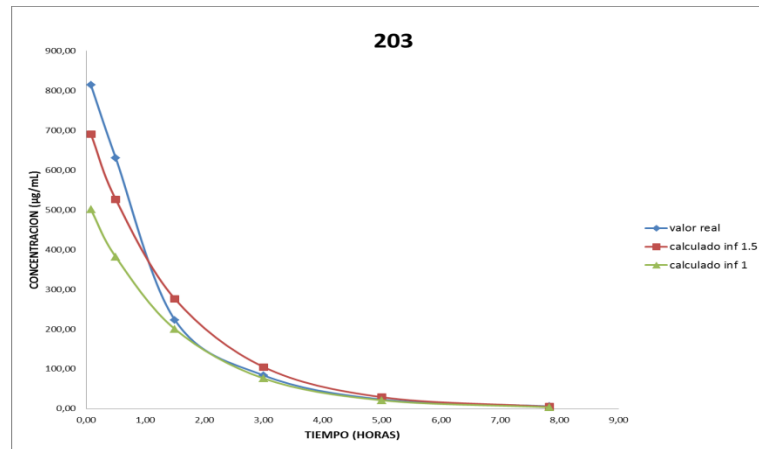
Se reemplazaron las concentraciones de los diferentes puntos de toma en µg/mL así:

$$ABC_0^{t_8} = \frac{(698,34 + 334,72)}{2} \cdot (0,5 - 0,08)h + \frac{(334,72 + 102,87)}{2} \cdot (1,5 - 0,5)h + \frac{(102,87 + 92,21)}{2} \cdot (3 - 1,5)h + \frac{(92,21 + 13,75)}{2} \cdot (5 - 3)h + \frac{(13,75 + 2,53)}{2} \cdot (7,83 - 5)h$$

$$ABC = 711,05 \mu gh/mL$$

Como un método de validación de los datos obtenidos, se realizaron cálculos de las concentraciones esperadas en cada punto de toma de muestra aplicando la ecuación 2.5 y se graficó para comparar su comportamiento con el de los valores reales. (Figura 3-5, Anexo F)

Figura 3-5: Comparación de las curvas obtenidas para un paciente entre los valores teóricos y los valores reales obtenidos.



Los valores PK obtenidos de la aplicación de las ecuaciones para el modelo observado se agrupan en la tabla 3-6, además la dosis en mg/kg de peso recibida por cada uno de los pacientes de acuerdo a la dosis endovenosa suministrada de meropenem (2 gramos cada 8 horas). Los valores de C_{max} van desde 277,49 hasta 1015,08 µg/mL con una media de 645,41 µg/mL (D.E. ± 252,82), la C_{min} va desde 1,59 hasta 35,38 µg/mL con una media de 14,07 µg/mL (D.E. ± 9,86), la K_{el} va desde 0,43 hasta 0,97 h⁻¹ con una media de 0,70 h⁻¹ (D.E. ± 0,19). Los valores del V_d van desde 2,53 hasta 7,46 L con una media de 4,29 L (D.E. ± 1,68). El $t_{1/2}$ va desde 0,72 hasta 1,60 h con una media de 1,08 h (D.E. ± 0,32), El ABC va desde 261,31 hasta 1601,65 µgh/mL con una media de 853,62 µgh/mL (D.E. ± 394,03) y el Cl va desde 1,14 hasta 7,07 L/h con una media de 3,11 L/h (D.E. ± 1,81).

Tabla 3-6: Parámetros farmacocinéticos calculados de los pacientes

Muestra	C ₀ (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)	K _{el} (h ⁻¹)	V _d (L)	t _{1/2} (h)	ABC _T (µgh/mL)	Clearance (L/h)	Dosis (mg/Kg)
201	508,46	698,34	2,53	0,69	3,93	1,01	711,05	2,70	40,00
202	389,22	407,64	0,00	0,87	5,14	0,80	457,60	4,46	25,00
203	715,98	814,33	5,74	0,65	2,79	1,07	1107,18	1,81	51,28
204	268,04	350,26	0,00	0,95	7,46	0,73	261,31	7,07	32,26
205	524,32	483,25	0,00	0,57	3,81	1,21	917,88	2,19	29,41
206	305,70	327,36	0,00	0,84	6,54	0,82	357,54	5,50	37,04
207	274,35	277,49	0,00	0,82	7,29	0,84	449,72	6,00	32,79
208	448,75	575,33	11,76	0,48	4,46	1,44	874,53	2,14	50,00
209	789,77	1014,71	13,07	0,58	2,53	1,20	1352,77	1,46	37,74
210	633,58	777,97	1,59	0,81	3,16	0,85	798,03	2,56	27,03
211	386,46	523,60	11,92	0,48	5,18	1,44	744,17	2,49	28,57
212	685,17	757,98	15,15	0,97	2,92	0,72	1075,23	2,82	42,55
213	576,90	646,23	8,88	0,86	3,47	0,80	716,71	3,00	33,33
215	758,93	1015,08	35,38	0,43	2,64	1,60	1601,65	1,14	28,57
216	673,29	1011,51	26,27	0,43	2,97	1,60	1378,93	1,29	30,30
Media	529,26	645,41	14,07	0,70	4,29	1,08	853,62	3,11	35,06
D. E.	178,05	252,82	9,86	0,19	1,68	0,32	394,03	1,81	8,01

Nota: El paciente 214 fue excluido del estudio y reemplazado por el paciente 216.

3.2.2 Resultados del estudio farmacodinámico.

Los valores de los recuentos de las UFC/mL de los microorganismos seleccionados en las diluciones realizadas, se transformaron a logaritmo natural de concentración y se graficaron contra el tiempo en horas. Esto se hizo tanto para el control del microorganismo analizado como para los montajes con las diferentes CMI. Se observó que la reducción de la población bacteriana se dio de igual manera para las 3 CMI realizadas. Se obtuvieron las siguientes graficas (Figuras 3-6 y 3-7)

Figura 3-6: Evaluación farmacodinámica para *Klebsiella pneumoniae*

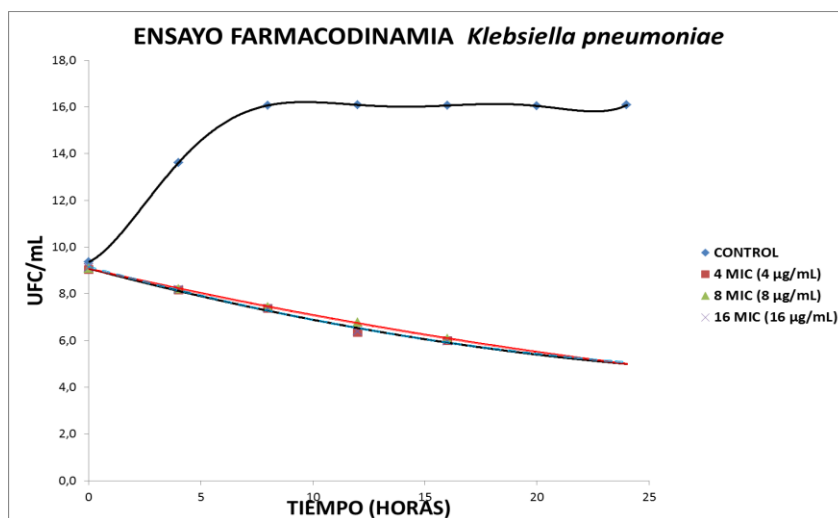
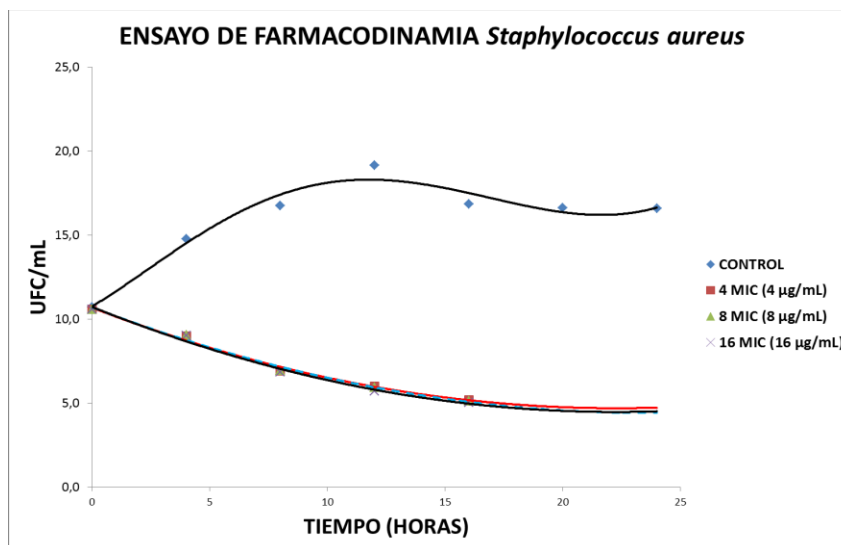


Figura 3-7: Evaluación farmacodinámica para *Staphylococcus aureus*



Teniendo en cuenta que la CMI para estos dos microorganismos fue de 1 µg/mL, se observó que el porcentaje de tiempo durante el cual el total de concentraciones de meropenem fueron mayores a la CMI ($T > CMI$) en los 15 pacientes en los diferentes tiempos de toma de muestra, estuvo entre el 80 y 100% para los dos, es decir, de los 90 datos de concentraciones de meropenem recolectados en los 15 pacientes, 84 estuvieron por encima de la CIM para dichas bacterias, lo que equivale al 93,33%. (Tabla 3-7)

Tabla 3-7: Porcentaje de $T > CMI$ para cada paciente.

Tiempo (horas)	0,08	0,5	1,5	3	5	7,83	T>CMI (1µg/mL)
muestra	Concentración (µg/mL)						Porcentaje (%)
201	698,34	334,72	102,87	92,21	13,75	2,53	100
202	407,64	276,96	101,10	18,94	6,56	0,00	83
203	814,33	630,51	222,96	83,55	22,97	5,74	100
204	350,26	136,26	46,29	18,94	0,00	0,00	67
205	483,25	379,34	193,56	140,61	24,45	0,00	83
206	327,36	201,67	76,85	21,23	5,13	0,00	83
207	277,49	167,61	78,10	23,68	55,23	0,00	83
208	575,33	418,56	129,87	104,61	39,12	11,76	100
209	1014,71	663,17	336,51	92,34	28,20	13,07	100
210	777,97	454,99	160,04	53,67	6,38	1,59	100
211	523,60	355,39	126,42	83,24	25,39	11,92	100
212	757,98	394,29	126,58	42,67	158,09	15,15	100
213	646,23	356,15	145,72	35,13	8,88	44,57	100
215	1015,08	625,44	382,51	148,27	64,91	35,38	100
216	1011,51	533,93	252,88	140,88	77,69	26,27	100

4. Discusión

La aplicación de los principios farmacocinéticos y farmacodinámicos de los fármacos es una herramienta importante que se utiliza para optimizar los esquemas de dosificación de los mismos en el tratamiento de las diferentes patologías. Estos describen la compleja relación que existe entre el paciente, los microorganismos y los antimicrobianos (Adembri & Novelli, 2012).

Los datos PK observados en pacientes sanos frecuentemente difieren de los críticamente enfermos, ya que estos sufren cambios fisiológicos que hacen que se modifique el comportamiento de los parámetros PK (Adembri & Novelli, 2012; Lortholary et al., 2008)

Para describir los parámetros farmacocinéticos, los investigadores utilizan el modelo compartimental que describa mejor los datos obtenidos para meropenem, así, en los estudios realizados previamente se observa que utilizan los modelos mono, bi y multicompartimentales (Jaruratanasirikul et al., 2011; Lee et al., 2006; Nyhlén et al., 1997). Para el caso de este estudio, el modelo de mejor ajuste fue el modelo monocompartimental.

Este mismo modelo se utilizó en un estudio llevado a cabo en Suecia con pacientes con neutropenia febril con edades entre 36 a 82 años y en comparativo con pacientes sanos jóvenes (20-34 años) y adultos mayores (67-80 años). En estos pacientes suministraron una dosis de 1g de meropenem en infusión de 30 minutos cada 8 horas. Los valores de los parámetros PK en los pacientes con NF fueron: $t_{1/2}$ de 0,94 h, CI total de 209 mL/min \pm 92 (media \pm D.E), Vd. de 16,2 L \pm 4, una Kel de 0,738 h⁻¹ \pm 0,32 y un ABC en mgh/L de 96,3 \pm 53. El Vd fue significativamente mayor en los pacientes con NF comparado con los sujetos sanos (Vd en sanos jóvenes 11.7 \pm 1.2 litros y adultos mayores 13.2 \pm 1.4 l) (Nyhlén et al., 1997).

En otro estudio se analizaron las muestras de 6 adultos sanos varones con edad promedio de 23.6 años (rango 23 a 31), peso corporal promedio de 69,9 Kg (rango 63 a 80) y una estatura promedio de 1.8m (rango 1.69 a 1.87). Estos sujetos recibieron una dosis única de 1g de meropenem en bolo IV de 5 minutos. Se observó un tiempo de vida media promedio de 1.1h (rango de 0.9 a 1.4), Vd promedio de 20,6 litros, CI total promedio de 253 ml/min (rango 208 a 329) y el CI renal promedio fue 182 ml/min (rango 131 to 241). El ABC fue en promedio de 66,9 μ gh/mL (rango de 50,6 a 80,1) (Wise, Logan, Cooper, Ashby, & Andrews, 1990).

En un estudio diferente se administraron 2g de meropenem IV a cada 8 horas a 8 sujetos sanos con edad de 33 ± 7.0 años, 5 hombres y 3 mujeres y con un IMC de 18 a 29 Kg/m^2 , el peso y la creatinina sérica fueron $71.8 \pm 12.5 \text{ kg}$ y $1.0 \pm 0.1 \text{ mg/dL}$ respectivamente. La C_{max} , $\text{ABC}_{0-8\text{h}}$ y el $t_{1/2}$ fueron respectivamente $131.7 \pm 18.2 \text{ } \mu\text{g/mL}$, $156.7 \text{ } \mu\text{gh/mL}$ y 0.89 h . Los valores de C_{max} y el ABC fueron proporcionales a la dosis, mostrando una cinética lineal como se ha reportado anteriormente, (Conte, Golden, Kelley, & Zurlinden, 2005). La PK de meropenem es lineal en el rango de dosis entre 250 mg y 2g y la C_{max} y e ABC aumentan con el incremento de la dosis (Perea et al., 2010).

En una investigación realizada en 8 pacientes con NF y bacteriemia con edad promedio de 43.37 años (D.E. $\pm 20,54$), 5 hombres, 3 mujeres, con peso corporal promedio de $50,62 \pm 17,96 \text{ Kg}$. y una depuración de creatinina (Clcr) en mL/min en un rango de 70,05 a 126,98, se determinaron los parámetros PK de acuerdo a un modelo tri compartimental después de administrarles 2g de meropenem en infusión de duración de 3 horas cada 8 horas y encontraron los siguientes valores promedios: Kel (h^{-1}) 1,09 (IC95% 0,86 – 1,35), CI (L/h) 6,11 (IC95% 3,61-14,04), Vd (L) 5,64 (IC95% 3,33 – 11,15) (Jaruratanasirikul et al., 2011). Por otro lado, en un estudio con 12 pacientes con NF y bacteriemia que recibieron 1g de meropenem cada 8 horas mediante infusión, usando un modelo bi compartimental se encontraron los valores de C_{max} , C_{min} y $\text{ABC}_{24\text{h}}$ de $62 \pm 11 \text{ mg/L}$, $0.14 \pm 0.26 \text{ mg/L}$, y $204 \pm 54 \text{ mgh/L}$, respectivamente (media \pm D.E). El CI total fue de $15.4 \pm 2.7 \text{ L/h}$, Vd central $8.7 \pm 1.6 \text{ L}$ y una Kel $1.8 \pm 0.4 \text{ h}^{-1}$ (Ariano et al., 2005).

En los resultados obtenidos en este estudio se encontró concordancia con los estudios mencionados en el parámetro PK de tiempo de vida media, los valores aquí obtenidos en promedio \pm D.E. fueron de $1,08 \pm 0,32$ horas. En cuanto a la Kel el valor es de $0,70 \pm 0,19 \text{ h}^{-1}$ el cual es un poco menor a lo reportado en los estudios mencionados con pacientes sanos y con NF que cursaron con bacteriemia pero que es comparable con la Kel del estudio sueco de pacientes con NF sin foco de infección aparente. En contraste, los valores del Vd y el CI encontrados aquí en promedio \pm D.E. fueron de $4,29 \pm 1,68 \text{ L}$ y $3,11 \pm 1,81$ respectivamente, los cuales son menores a lo reportado en la literatura y en las investigaciones previas realizadas.

En estudios previos por lo general se ha encontrado que los pacientes con NF exhiben un CI total y Vd aumentados, esto es consiste con el comportamiento de los antibióticos betalactámicos en infecciones con fiebre aguda (Ariano et al., 2005; Goulenok & Fantin, 2013; Perea et al., 2010). Dicho incremento puede estar atribuido a los cambios en la permeabilidad vascular que presentan estos pacientes, lo que hace que el meropenem difunda fácilmente fuera del espacio extravascular (Adembri & Novelli, 2012; Navas et al., 2006). Igualmente ocurre con el Clearance ya que aumenta la permeabilidad en los vasos renales lo que hace que el fármaco se elimine más rápido.

Se han observado valores de CI disminuidos en pacientes que cursan con fallos en su función renal. En estudios poblacionales se encontró que este parámetro está significativamente relacionado con la depuración de creatinina del paciente (Clcr) que es

un indicador de la función del riñón. Se ha establecido una relación lineal entre el aclaramiento de meropenem y el de creatinina, por lo que se recomienda la valoración del aclaramiento de creatinina como guía para la determinación de la dosis de meropenem. La ficha técnica recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con un aclaramiento renal menor de 51 ml/min (3,06 L/h) (Ikawa et al., 2010; Jaruratanasirikul et al., 2011; Ohata, Tomita, Nakayama, Tamura, & Tanigawara, 2011).

Muchas veces se relaciona la edad avanzada con el CI de meropenem pero esta explicado porque en los adultos mayores la función renal disminuye debido al proceso natural de envejecimiento (Goulenok & Fantin, 2013; Navas et al., 2006; Perea et al., 2010). Para este estudio, uno de los criterios de exclusión era pacientes que tuvieran falla renal, esto se monitoreo mediante la medición de creatinina sérica y con la aplicación de la fórmula de depuración de creatinina CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) (Levey et al., 2009). Ninguno de los pacientes presentó valores fuera del rango normal para creatinina sérica ni para depuración de creatinina, los 15 pacientes tuvieron $Cl_{cr} > 70$ ($\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$) por lo tanto se descarta la falla renal como motivo para encontrar valores tan bajos de CI. Valores bajos de CI se encontraron en un estudio donde se reclutaron 4 pacientes con edades de 70 años, peso corporal entre 44 a 60 Kg y con daño renal severo, los cuales estaban bajo terapia de reemplazo continuo CVVHD (continuous venovenous hemodialysis) y se le suministro 0.5 o 1g de meropenem en una infusión de 30 min cada 8 o 12 horas. La K_{el} fue de $0,17 \pm 0,02 \text{ h}^{-1}$, el CI total en L/h fue de 2.10 a 3.58, el ABC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) fue de 476 a 586.,(Kawano et al., 2015).

En pacientes japoneses adultos, se desarrolló un modelo poblacional PK para meropenem, donde identificaron la depuración de creatinina y el peso corporal como las covariables más significativas que afectan su PK. Se encontró que el peso corporal fue la variable que afectaba más significativamente el Vd en pacientes adultos con NF caucásicos y coreanos (Ikawa et al., 2010). En contraste con estos estudios, en los hallazgos de (Ohata et al., 2011) no se encontró relación alguna entre el peso corporal y el Vd.

En el presente estudio tampoco se observó una relación significativa entre el peso corporal y el Vd, los pacientes en su mayoría presentaron normopeso de acuerdo al IMC excepto por 5 pacientes cuyos IMC fueron $>25 \text{ kg}/\text{m}^2$, sin embargo, sus valores en el Vd no mostraron cambios importantes con respecto a los pacientes en normopeso. El logaritmo del coeficiente de partición en meropenem es -3,28, razón por la cual el fármaco tiende a distribuirse a compartimentos hidrosolubles, considerando esta característica, se podría relacionar el Vd del fármaco a la masa magra corporal y así el peso tendría una relación indirecta en el Vd. (Ohata et al., 2011). En los pacientes oncológicos las relaciones entre la masa magra y el peso corporal son más variables debido a su estado de caquexia por cáncer (Cerezo, 2005), haciendo que la correlación entre peso y Vd. se enmascare. Aunque la mayoría de pacientes están en normopeso, podrían tener porcentajes de grasa corporal por encima de los rangos normales que

podrían explicar en parte la disminución en los valores del Vd. y el aumento de su concentración en el torrente sanguíneo.

En cuanto a las interacciones farmacológicas, las únicas interacciones descritas para este fármaco son con Probenecid y ácido valproico (Craig, 1997). Teniendo en cuenta esto, se revisó el tratamiento recibido por cada paciente durante el último mes previo al estudio y se encontró que ninguno de ellos recibía ninguno de estos dos medicamentos y que los medicamentos que recibían no presentaban interacción alguna que pudiera ocasionar la acumulación de meropenem en el torrente sanguíneo. La unión a proteínas es otro mecanismo por el cual se puede dar interacciones que hagan que meropenem se acumule a nivel vascular, pero considerando que se ha reportado que es baja (<2%) (Craig, 1997), no es una variable que influya en los valores séricos del fármaco observados aquí. En estos pacientes se encontró que los valores de proteínas totales se encuentran dentro de los rangos normales y aunque en 7 pacientes se observaron valores de albúmina menores a 3.5 g/dL, los valores de concentración sérica del fármaco no mostraron ninguna tendencia al aumento en los mismos.

Otra variable a analizar que puede influir en los valores obtenidos en este estudio, se relaciona con la fase analítica y la técnica usada para la determinación de las concentraciones séricas de meropenem. En estudios previos se han realizado ensayos para comparar diferentes métodos para la determinación de meropenem y otros antibióticos en muestras biológicas y se ha encontrado que no hay diferencias estadísticamente significativas entre técnicas como HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) y el ensayo biológico; incluso usando diferentes modelos biológicos, como *E. coli* ATCC 25922, (al-Meshal, Ramadan, Lotfi, & Shibl, 1995) *B. subtilis* ATCC 6633, (Bundtzen et al., 1981), *M. luteus* ATCC 9341 (Mendez, Weisheimer, Oppe, Steppe, & Schapoval, 2005), *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031, *Escherichia coli* ATCC 10536 y *Staphylococcus aureus* ATCC 13150 (Hagel, Waysek, & Cort, 1979) se encontró que había concordancia entre la exactitud y precisión de ambas técnicas. Por consiguiente, el método de difusión en agar utilizado aquí es válido y aplicable, además que tiene la ventaja de no requerir equipos especializados como es el caso de la técnica de HPLC y además no necesita el uso de solventes tóxicos (Mendez et al., 2005).

Una limitante del estudio fue que no se pudo estandarizar la velocidad de infusión a la cual se administró el meropenem por parte del personal de enfermería, ya que en este tipo de pacientes que están sometidos a constantes venopunciones, las venas tienden a colapsar más fácilmente haciendo difícil canalizarlas y mantenerlas estables. Igualmente, teniendo en cuenta que este estudio hace parte de un macroproyecto que involucra un equipo multidisciplinario, es difícil monitorear todas las variables de la fase pre analítica y analítica que puedan afectar la correcta aplicación del protocolo de manejo del paciente, administración adecuada del medicamento, toma, transporte, almacenamiento y procesamiento de las muestras, entre otras.

Los patógenos bacterianos más comunes en los pacientes con NF están representados por *S. aureus*, estafilococos coagulasa negativos y de los gram negativos, *E. coli*, *Klebsiella spp*, *P. aeruginosa*, entre otros (Goulenok & Fantin, 2013). En los estudios realizados en Colombia, previamente descritos en esta tesis, entre los microorganismos más aislados se encontraron al *S. aureus* y *K. pneumoniae* (J. A. Cortés et al., 2013; J. Cortés et al., 2003), motivo por el cual se escogieron para realizar el ensayo de farmacodinamia. La CIM de meropenem determinada para los dos microorganismos en este estudio fue de 1µg/mL.

La PD de los antibióticos beta lactámicos se caracteriza por ser tiempo dependiente, donde la actividad antimicrobiana es dependiente de la duración del tiempo en la cual la concentración del fármaco está por encima de la CIM de la bacteria. El T>CIM es el sustituto PD cuando el inóculo bacteriano es bajo o cuando el microorganismo es muy sensible. La eliminación máxima se observa para concentraciones in vitro de 4 y 8 CIM sin beneficio adicional cuando se alcanzaban concentraciones mayores (Goulenok & Fantin, 2013). Esto es consistente con lo encontrado en este estudio, donde la población bacteriana de los inóculos expuestos a meropenem a diferentes CIM (4, 8 y 16 CIM equivalentes a 4, 8 y 16µg/mL respectivamente) se redujo de igual manera en los tres independiente de la concentración a la que estuvieron expuestos.

La reducción aquí observada fue dependiente del tiempo. Teniendo en cuenta que el valor de la CIM fue de 1µg/mL para estos microorganismos, se puede decir que las concentraciones séricas del fármaco en los pacientes estudiados, están por encima de esa concentración durante aproximadamente un 90% del tiempo del intervalo de la dosis.

Esto es útil para predecir resultados terapéuticos contra múltiples microorganismos incluyendo los patógenos y para prevenir el desarrollo de la resistencia a fármacos. Para los beta lactámicos, el tiempo durante el cual las concentraciones plasmáticas exceden la CIM del patógeno causal, es el predictor más importante de la erradicación de la infección y del éxito terapéutico (Kitzes-Cohen, Farin, Piva, & De Myttenaere-Bursztein, 2002).

El meropenem se considera como un antibiótico tiempo dependiente para todos los microorganismos. Por eso se considera que la concentración bactericida máxima para el mismo se alcance mediante su administración frecuente para proveer concentraciones por encima de la CIM la mayor cantidad de tiempo posible (Keil & Wiedemann, 1997; Kitzes-Cohen et al., 2002; Thalhammer et al., 1999).

En estudios previos se reportó que se obtuvo un 80% de respuesta clínica efectiva en pacientes con NF que tuvieron 75% T>CIM para meropenem (Tegeder et al., 1999). De acuerdo a estudios realizados bajo las técnicas de simulación de Montecarlo, la tasa de logro de objetivos a dosis de 2g de meropenem cada 8 horas administrado en infusión de 30 minutos, fue comparable a cuando se administraba 1g de meropenem cada 8 horas administrada en infusión de 2 horas en pacientes con una función renal normal (Kitzes-Cohen et al., 2002). Es decir que alcanzaron valores de 30% T>CIM para efecto bacteriostático, 50% T>CIM para efecto bactericida (Ariano et al., 2005; Ikawa et al.,

2010; Ohata et al., 2011; Perea et al., 2010) y 75% T>CIM para que haya respuesta clínica (Ariano et al., 2005).

En otro estudio con pacientes con NF se dividió la población en 3 grupos: con función renal normal (CLcr \geq 70 mL/min), función renal reducida (Clcr \geq 50 mL/min) y daño renal moderado (Clcr \geq 30 mL/min). A una CIM de 2 μ g/mL de meropenem, el promedio del %T>CIM fue 59.4%, 79.2%, y 90.7%, respectivamente (Ohata et al., 2011). El motivo por el que el índice alcanzó mayores porcentajes en los pacientes con disminución en su función renal es debido a que el meropenem se excreta por esta vía, por lo tanto, el fármaco disminuye lentamente en el torrente sanguíneo y hace que los pacientes estén expuestos al medicamento por más tiempo. (Conte et al., 2005; Goulenok & Fantin, 2013; Kitzes-Cohen et al., 2002; Levison, 2004; Perea et al., 2010).

5. Conclusiones y recomendaciones




5.1 Conclusiones

- En este grupo de pacientes con neoplasia hematológica y NFPQ, el modelo que mejor describió el comportamiento farmacocinético de meropenem fue el monocompartimental.
- El meropenem utilizado en el estudio exhibe una actividad antimicrobiana tiempo dependiente, concordante con lo reportado en la literatura y en estudios previos.
- A partir del conocimiento de las concentraciones séricas de meropenem de los pacientes durante el tiempo de exposición al fármaco, se pueden aplicar modelos PK-PD que permitan determinar un esquema de dosificación adecuado para el paciente como individuo.

5.2 Recomendaciones

- Se recomienda realizar la parte PD con aislamientos propios de los pacientes del estudio para poder estimar el porcentaje de cumplimiento de objetivos de acuerdo al índice $T > CIM$ y así contar con mejores herramientas para entender la relación PK-PD de los pacientes y poder realizar los ajustes necesarios en la dosificación de los antibióticos suministrados a estos pacientes, en orden de obtener mejores desenlaces clínicos, disminuir la tasa de mortalidad y hacer un uso racional de los antibióticos existentes.
- Se recomienda estandarizar los tiempos y la velocidad de infusión en la aplicación del antibiótico para estimar los valores de los parámetros PK con mayor precisión.

A. Anexo A: Formato de solicitud de consentimiento informado para la Fase 1.

   Instituto Nacional de Cancerología-ESE
Colombia
Par el control del cáncer

Farmacocinética de meropenem, cefepime y cefoperazona/sulbactam en pacientes con neoplasia hematológica y neutropenia febril post-quimioterapia

Consentimiento informado

Para curva de calibración de meropenem, cefepime ó cefoperazona/sulbactam.

Iniciales _____ Número Secuencial _____

INFORMACION PARA EL PACIENTE

Justificación: Mediante este formato se desea pedir su colaboración para participar en una investigación sobre el comportamiento de los antibióticos intravenosos en personas con fiebre y neutropenia post quimioterapia, con el propósito de mejorar el uso de los mismos para la erradicación de infecciones.

Objetivo: Describir el comportamiento de los parámetros PK de Meropenem, Cefepime ó Cefoperazona/Sulbactam en pacientes con Neutropenia Febril con neoplasias hematológicas post quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología, Empresa Social del Estado, Bogotá.

Para la realización del presente estudio autorizo al personal médico y paramédico de la Universidad Nacional de Colombia y al Instituto Nacional de Cancerología a utilizar una de las muestras de sangre recolectadas a mi ingreso para determinar los niveles de albúmina y proteínas totales y de esta manera poder calibrar una prueba para la medición de niveles de antibiótico en sangre.

Su participación es absolutamente voluntaria y no afectará su atención médica.

Procedimientos del estudio entiendo que para este estudio no se requieren muestras de sangre adicionales a las solicitadas por mis médicos tratantes, la cantidad total de sangre necesaria es similar a la que se utiliza en las pruebas de laboratorio que se realizan en sangre y no representan molestias o riesgos importante para la salud. Estas muestras serán trasladadas al laboratorio del Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá, en donde se procesarán y se guardarán para investigaciones futuras.

Beneficios

Si usted acepta participar no recibirá un beneficio directo de los resultados de este estudio. La información obtenida en este estudio podría ayudarnos en el futuro a mejorar el tratamiento de esta patología para otros pacientes. Usted puede retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio.

Institulo Nal. de Cancerología ESE
COMITE DE ETICA
APROBADO
25 Febrero 2015
Santafé de Bogotá, D. C.

Iniciales _____ Número Secuencial _____

Versión 2 06 Marzo de 2015

1



Confidencialidad

Sólo el investigador principal y sus colaboradores sabrán que usted está participando en el estudio. Los registros que se hagan se harán identificándolo sólo con un código y no con el nombre. Si los resultados de este estudio son publicados, usted no será identificado por el nombre.

Personas a contactar: preguntas, aclaraciones e información

En caso de dudas, preguntas o requerir aclaraciones, podrá consultar a los doctores Ana María Rubio Villamizar al teléfono 321 200 94 30 o José Camilo Álvarez Rodríguez al teléfono 311 262 08 90 que estarán disponibles las 24 horas del día durante el período del estudio o a los doctores Sonia Isabel Cuervo Maldonado y Julio César Gómez Rincón del Grupo de Infectología del Instituto Nacional de Cancerología, al teléfono 334111 ext 5558 quienes podrán proporcionarme información actualizada obtenida durante el estudio; y en caso de dudas relacionadas con los aspectos éticos del estudio puedo comunicarme con el presidente del comité de ética del Instituto Nacional de Cancerología, Dr. Amaranto Suárez Matos, al teléfono directo 3342477.

Autorizo informar los resultados clínicos de este estudio a las instituciones científicas designadas por los investigadores principales y las entidades que participan en esta investigación, lo mismo que a los investigadores que participan en este estudio para que los resultados se publiquen en revistas de interés científico siempre y cuando se conserve la confidencialidad relacionada con mi nombre.

Después de haber leído y explicado suficientemente lo anterior, acepto voluntariamente participar en este estudio firmando este formulario de consentimiento.

Iniciales del (a) paciente
(Impresión digital si no sabe escribir)

Firma del (a) paciente

Fecha: Día _____ Mes _____ Año _____ Hora _____

Nombre del (a) testigo 1

Firma del (a) testigo

Fecha: Día _____ Mes _____ Año _____

Hora _____

Dirección
Iniciales _____



Relación con paciente
Número Secuencial _____

Instituto Nacional de Cancerología ESE
COMITE DE ETICA
A P R O B A D O
25 Febrero 2015
Santafé de Bogotá, D. C.

Versión 2

06 Marzo de 2015

B. Anexo B: Formato de recolección de datos Fase 1.

  Instituto Nacional de Cancerología-ESE
Colombia
Por el control del cáncer

Protocolo: Farmacocinética de Meropenem, Cefepime y Cefoperazona/Sulbactam en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril post-quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología, Empresa Social del Estado, Bogotá.

Investigadora principal: Dra. Sonia Isabel Cuervo Maldonado

FORMATO N° 2. RECOLECCIÓN DE DATOS PARA FASE DE CALIBRACIÓN

Modulo I – Información general

1. Formulario N° ____ 2. Iniciales del participante: ____

3. RA ____ 4. Cedula de ciudadanía: _____

5. Edad: ____ Años. 6. Sexo: Hombre. Mujer.

7. Fecha de nacimiento: ____/____/____

8. Fecha de ingreso: ____/____/____

9. Régimen de seguridad social:

- ① Contributiva.
- ② Subsidiada.
- ③ Particular.
- ④ Régimen especial.
- ⑤ Vinculado.
- ⑥ Sin información.

Modulo II – Información Clínica General

10. Peso ____ Kg. 11. Talla ____ cm.

12. Creatinina sérica: ____ mg/dL. 13. Albumina sérica: ____ g/dL.

14. Proteínas séricas totales: ____ g/dL.

15. Día 0 - Fecha de inicio de la neutropenia: ____/____/____

16. Fecha de inicio de la neutropenia febril: ____/____/____

17. Número Total de leucocitos en sangre: ____ cl/μl.

18. Número total de neutrófilos (número absoluto): ____ cl/μl.

19. Uso de antibiótico durante el mes previo al Ingreso: SI. NO.

Versión 1, Septiembre 9 de 2014
Página 5 de 37



Protocolo: Farmacocinética de Meropenem, Cefepime y Cefoperazona/Sulbactam en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril post-quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología, Empresa Social del Estado, Bogotá.

Investigadora principal: Dra. Sonia Isabel Cuervo Maldonado

20. Si la respuesta anterior fue SI nombre de los antibióticos recibidos: _____

Módulo III - Datos Clínicos Oncológicos

21. Diagnostico oncológico: _____

22. Tipo de neoplasia hematológica:

- ① Linfoma.
- ② Leucemia linfoide.
- ③ Leucemia mieloide.
- ④ Mieloma múltiple.

23. Tratamiento con quimioterapia: ① SI. ② NO.

24. Fecha de la última quimioterapia: ____/____/____

25. Nombre del esquema de quimioterapia: _____

26. Número del último ciclo recibido: _____

27. Tratamiento con radioterapia: ① SI. ② NO.

28. Trasplante de médula ósea: ① SI. ② NO.

29. Fecha del Trasplante de médula ósea: ____/____/____

30. Observaciones:


31. Nombre de la persona que diligencia el formulario

32. Iniciales

33. Firma de la persona que diligencia el formulario

34. Fecha: ____/____/____ 35. Hora militar (00:00-23:59): _____

C. Anexo C: Formato de solicitud de consentimiento informado para la fase 2 Meropenem



Farmacocinética de meropenem, cefepime y cefoperazona/sulbactam en pacientes con neoplasia hematológica y neutropenia febril post-quimioterapia

Formulario de consentimiento informado para pacientes a incluir en el estudio – Meropenem,

Iniciales _____ Número Secuencial _____

INFORMACION PARA EL PACIENTE

Justificación: Mediante este formato se desea pedir su colaboración para participar en una investigación sobre el comportamiento del antibiótico Cefepime intravenoso en personas con fiebre y neutropenia post quimioterapia, con el propósito de mejorar el uso de los mismos para la erradicación de infecciones.

Objetivo: Describir el comportamiento de los parámetros PK de Meropenem, Cefepime ó Cefoperazona/Sulbactam en pacientes con Neutropenia Febril con neoplasias hematológicas post quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología, Empresa Social del Estado, Bogotá

Su participación es absolutamente voluntaria y no afectará su atención médica.

Procedimientos del estudio


Para la realización del presente estudio autorizo al personal médico y paramédico de la Universidad Nacional de Colombia y al Instituto Nacional de Cancerología para la toma de 6 muestras de sangre de 6 mL cada una, las cuales no representan molestias o riesgos importantes para la salud. Las muestras se tomarán así:

- Muestra N° 1: 5 minutos posteriores a la finalización de la administración IV de la dosis correspondiente, una vez pasadas al menos 24 horas del inicio del tratamiento antibiótico.
- Muestra N° 2: 30 minutos posterior a la finalización de la administración IV de la dosis correspondiente.
- Muestra N° 3: 90 minutos posterior a la finalización de la administración IV de la dosis correspondiente.
- Muestra N° 4: 3 horas posterior a la finalización de la administración IV de la dosis correspondiente.
- Muestra N° 5: 5 horas posterior a la finalización de la administración IV de la dosis correspondiente.
- Muestra N° 6: 10 minutos antes de la siguiente dosis correspondiente.
- El volumen total de sangre que se extraerá no tendrá repercusiones sobre su actual estado de salud.

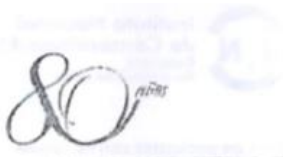
Estas muestras serán trasladadas al laboratorio de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Colombia en donde se procesarán y se conservarán en una seroteca a cargo del Departamento de Farmacia de la Facultad de Ciencias Universidad Nacional de Colombia para investigaciones futuras.

Autorizo conservar y utilizar cualquier cepa de los aislamientos microbiológicos que se obtengan durante el episodio de Neutropenia febril post quimioterapia en estudio.

Autorizo informar los resultados clínicos de este estudio a las instituciones científicas designadas por los investigadores principales y las entidades que participan en esta investigación y a publicarlos en artículos de revistas de interés científico conservando la confidencialidad de los datos personales de la historia clínica.

APROBADO 
25 Febrero 2015

Versión 2 06 Marzo de 2015 1



Iniciales _____

Número Secuencial _____

Beneficios

Si usted acepta participar no recibirá un beneficio directo de los resultados de este estudio. La información obtenida en este estudio podría ayudarnos en el futuro a mejorar el tratamiento de esta patología para otros pacientes. Los resultados de este estudio nos ayudarán a conocer el comportamiento del antibiótico Cefepime en pacientes con fiebre y neutropenia post quimioterapia que permitirán mejorar su dosificación y se enviarán a su historia clínica para tenerlos disponibles en caso de requerir nuevamente el uso de este antibiótico. Se garantiza la absoluta confidencialidad de los datos personales.

Entiendo que estos exámenes son necesarios para determinar las concentraciones en sangre del antibiótico que me están aplicando. Se me informa que el ingreso a este estudio no implica costo alguno y quedo en plena libertad de retirar mi consentimiento en cualquier momento.

Confidencialidad

Sólo el investigador principal y sus colaboradores sabrán que usted está participando en el estudio. Los registros que se hagan se harán identificándolo sólo con un código y no con el nombre. Si los resultados de este estudio son publicados, usted no será identificado por el nombre.

Personas a contactar: preguntas, aclaraciones e información

En caso de dudas, preguntas o requerir aclaraciones, podré consultar a los doctores Ana María Rubio Villamizar al teléfono 321 200 94 30 o José Camilo Álvarez Rodríguez al teléfono 311 262 08 90 que estarán disponible las 24 horas del día durante el periodo del estudio o a los doctores Sonia Isabel Cuervo Maldonado y Julio César Gómez Rincón del Grupo de Infectología del Instituto Nacional de Cancerología, al teléfono 334111 ext 5558 quienes podrán proporcionarme información actualizada obtenida durante el estudio; y en caso de dudas relacionadas con los aspectos éticos del estudio puedo comunicarme con el presidente del comité de ética del Instituto Nacional de Cancerología, Dr. Amaranto Suárez Matos, al teléfono directo 3342477.

Después de haber leído y explicado suficientemente lo anterior, acepto voluntariamente participar en este estudio firmando este formulario de consentimiento.

Iniciales del (a) paciente
(Impresión digital si no sabe escribir)

Firma del (a) paciente

Fecha: Día _____ Mes _____ Año _____ Hora _____

Nombre del (a) testigo 1

Firma del (a) testigo

Fecha: Día _____ Mes _____ Año _____ Hora _____


Dirección y teléfono

Relación con paciente

COMITÉ DE ÉTICA
APROBADO
25 Febrero 2015
Versión 2

06 Marzo de 2015

D. Anexo D: Formato de recolección de datos de Fase 2 Meropenem.

 Instituto Nacional de Cancerología-ESE
Colombia
Por el control del cáncer

Protocolo: Farmacocinética de Meropenem, Cefepime y Cefoperazona/Sulbactam en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril post-quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología, Empresa Social del Estado, Bogotá.

Investigadora principal: Dra. Sonia Isabel Cuervo Maldonado

Proyecto: Farmacocinética de Meropenem, Cefepime y Cefoperazona/Sulbactam en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril post-quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología, Empresa Social del Estado, Bogotá.

FORMATO N° 3. RECOLECCIÓN DE DATOS DE PACIENTES CON NFPQ EN TRATAMIENTO CON MEROPENEM.

Modulo I - Información general

1. Formulario N° 2-01 2. Iniciales del participante: W-L
3. RA 206267 4. Cedula de ciudadanía: 1110174978
5. Edad: 26 Años. 6. Sexo: Hombre. Mujer.
7. Fecha de nacimiento: 10/FEB/1989
8. Fecha de ingreso: 15/MAY/2015
9. Régimen de seguridad social:

- 1 Contributiva.
- 2 Subsidiada.
- 3 Particular.
- 4 Régimen especial.
- 5 Vinculado.
- 6 Sin información.

Modulo II - Información Clínica General

10. Peso 50 Kg. 11. Talla 158 cm.
12. Creatinina sérica: 0,56 mg/dL. 13. Albumina sérica: 3,24g/dL.
14. Proteínas séricas totales: 6,8 g/dL.
15. Día 0 - Fecha de inicio de la neutropenia: 14/MAY/2015
16. Fecha de inicio de la neutropenia febril: 16/JUN/2015
17. Número Total de leucocitos en sangre: 2420 cl/µl. 400
LC5 30 JUN 2015

Versión 1, Septiembre 9 de 2014
Página 11 de 37



Instituto Nacional
de Cancerología-ESE
Colombia
Por el control del cáncer

Protocolo: Farmacocinética de Meropenem, Cefepime y Cefoperazona/Sulbactam en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril post-quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología, Empresa Social del Estado, Bogotá.

Investigadora principal: Dra. Sonia Isabel Cuervo Maldonado

18. Número total de neutrófilos (número absoluto): 330 cl/μl. 290
LCS 30 JUN 2015.

19. Uso de antibiótico durante el mes previo al ingreso: SI. NO.

20. Si la respuesta anterior fue SI nombre de los antibióticos recibidos: _____

Piperacilina / tazobactam 4,5 gr

Módulo III - Datos Clínicos Oncológicos

21. Diagnóstico oncológico: Síndrome de falla medular

22. Tipo de neoplasia hematológica:

- Linfoma.
 Leucemia linfoide.
 Leucemia mieloide.
 Mieloma múltiple.

23. Tratamiento con quimioterapia: SI. NO.

24. Fecha de la última quimioterapia: 02 JUN / 2015

25. Nombre del esquema de quimioterapia:

ATG +

26. Número del último ciclo recibido: 1

27. Tratamiento con radioterapia: SI. NO.

28. Trasplante de médula ósea: SI. NO.

29. Fecha del Trasplante de médula ósea: ___/___/___

Módulo IV - Información relacionada con la administración del antibiótico

30. Tiempo 0 (Fecha y hora de la primera dosis del antibiótico): 17/JUN

N/2015 Hora militar (00:00-23:59): 08:00

31. Tiempo 1 (Fecha y hora de la primera toma de la muestra que deberá realizarse 5 minutos después de la dosis correspondiente una vez

trascurridas más de 24 horas del inicio del tratamiento antibiótico): 18/JUN

N/2015 Hora militar (00:00-23:59): 08:25

32. Tiempo 2 (Fecha y hora de la segunda toma de la muestra, 30 minutos

posterior a la finalización de la administración IV de la dosis correspondiente.): 18/JUN/2015 Hora militar (00:00-23:59): 08:

50

33. Tiempo 3 (Fecha y hora de la tercera toma de la muestra, 90 minutos posterior a

la finalización de la administración IV de la dosis correspondiente): 18/JUN

N/2015 Hora militar (00:00-23:59): 09:50



Protocolo: Farmacocinética de Meropenem, Cefepime y Cefoperazona/Sulbactam en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril post-quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología, Empresa Social del Estado, Bogotá.

Investigadora principal: Dra. Sonia Isabel Cuervo Maldonado

34. Tiempo 4 (Fecha y hora de la cuarta toma de la muestra, 3 horas posterior a la finalización de la administración IV de la dosis correspondiente): 18/JUN/2015 Hora militar (00:00-23:59): 03:00 ✓

35. Tiempo 5 (Fecha y hora de la quinta toma de la muestra, 5 horas posterior a la finalización de la administración IV de la dosis correspondiente): 18/JUN/2015 Hora militar (00:00-23:59): 13:20 ✓

36. Tiempo 6 (Fecha y hora de la sexta toma de la muestra, 10 minutos antes de la siguiente dosis): 18/JUN/2015 Hora militar (00:00-23:59): 15:50 ✓

37. Marca y nombre comercial del Meropenem: Lab. Vitalis ✓

38. Dosis de Meropenem: 2 g. 39. No. del lote y del vial administrado: I15E590

40. Líquido utilizado en la reconstitución del polvo: SSN DAD 5%
 Otro. Cuál? _____

41. El antibiótico se administró con el intervalo apropiado. SI. NO.

42. Observaciones:

Liliana Carolina Sánchez Rodríguez LCS

43. Nombre de la persona que diligencia el formulario
Iniciales

44.

Liliana Sánchez

45. Firma de la persona que diligencia el formulario

46. Fecha: 30/JUN/2015 47. Hora militar (00:00-23:59): 12:00

E. Anexo E: Tablas y gráficas de las curvas de calibración y concentraciones.

Tabla 1. Datos para curva de calibración grupo muestras 201 al 203

Muestra	Concentración de las diluciones de meropenem (µg/ml)	Logaritmo de concentración	Diámetros de los halos de inhibición (mm)					X	$\delta_{(n-1)}$	MIN	MAX	S _{MIN}	S _{MAX}
			Réplicas										
			1	2	3	4	5						
M1	50	1,699	25,59	25,56	25,49	25,69	25,52	25,57	0,0771	25,49	25,69	1,037	1,556
M2	25	1,398	22,79	22,86	22,94	22,75	22,65	22,80	0,1099	22,65	22,94	1,347	1,293
M3	12,5	1,097	19,8	19,58	19,6	19,74		19,64	0,0797	19,58	19,8	0,711	2,050
			19,62	19,59	19,62	19,62	19,56						
M4	6,25	0,796	16,89	16,79	16,83	16,79	16,85	16,83	0,0424	16,79	16,89	0,943	1,414
M5	3,125	0,495	14,05	14,01	13,94	13,91	13,98	13,98	0,0554	13,91	14,05	1,227	1,299

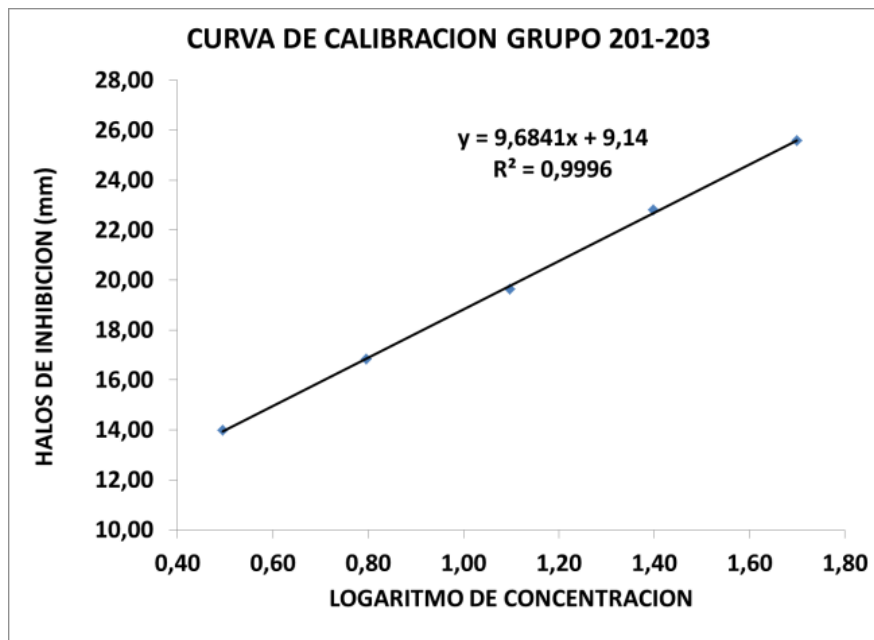


Tabla 2. Datos de diámetros y concentraciones grupo 201 al 203

Muestra	Diámetro de halos de inhibición (mm)					Promedio	Log Concentración	Concentración (µg/mL)	Corrección	Concentración final (µg/mL)
	1	2	3	4	5					
2011		21,73	21,8	21,69	21,68	21,73	1,300	19,93	22,53	698,34
2012	18,81	18,73	18,96	18,38	18,28	18,63	0,980	9,55	10,80	334,72
2013	13,88	13,65	13,58	13,77	13,47	13,67	0,468	2,94	3,32	102,87
2014	13,08	13,15	13,22	13,25	13,35	13,21	0,420	2,63	2,97	92,21
2015	16,84	16,55	16,75	16,66	16,87	16,73	0,784	6,08	6,88	13,75
2016	12,52	12,56	12,32	12,69	12,54	12,53	0,350	2,24	2,53	2,53
M3	19,3	19,2	19,35	19,18	19,21	19,25	1,044	11,06	12,50	
2021	19,29	19,62	19,28	19,48	19,27	19,39	1,058	11,43	13,15	407,64
2022		17,75	17,79	17,78	17,73	17,76	0,890	7,77	8,93	276,96
2023	13,32	13,52	13,79	13,44	13,55	13,52	0,453	2,84	3,26	101,10
2024	18,03	17,81	17,94	17,78	18,02	17,92	0,936	8,64	9,47	18,94
2025	13,79	13,51	13,38	13,65	13,4	13,55	0,455	2,85	3,28	6,56
2026	0	0	0	0	0	0,00	0,000	0,00	0,00	0,00
M3	19,12	19,16	19,18	19,22	19,2	19,18	1,036	10,87	12,50	
2031	22,16	22,31	22,28	22,13	22,3	22,24	1,352	22,51	26,27	814,33
2032	21,07	21,17	21,15	21,23	21,18	21,16	1,241	17,43	20,34	630,51
2033	16,86	16,9	16,75	16,62	16,81	16,79	0,790	6,16	7,19	222,96
2034	12,55	12,62	12,82	12,73	12,58	12,66	0,363	2,31	2,70	83,55
2035	18,96	18,66	18,76	18,85	18,55	18,76	0,993	9,84	11,48	22,97
2036	15,91	15,75	15,86		15,85	15,84	0,692	4,92	5,74	5,74
M3	19,13	19,18	19,11	19,05	19,09	19,11	1,030	10,71	12,50	

Tabla 3. Datos para curva de calibración grupo muestras 204 al 206

Muestra	Concentración de las diluciones de meropenem (µg/ml)	Logaritmo de concentración	Diámetros de los halos de inhibición (mm)					X	$\delta_{(n-1)}$	MIN	MAX	S _{MIN}	S _{MAX}
			Réplicas										
			1	2	3	4	5						
M1	50	1,699	25,49	25,42	25,34	25,35	25,25	25,37	0,0903	25,25	25,49	1,329	1,329
M2	25	1,398	22,36	22,55	22,61	22,24	22,34	22,42	0,1544	22,24	22,61	1,166	1,230
M3	12,5	1,097	19,61	19,64	19,6	19,59	19,67	19,55	0,1159	19,33	19,67	1,880	1,052
			19,33	19,67	19,43	19,49	19,45						
M4	6,25	0,796	16,53	16,74	16,56	16,64	16,78	16,65	0,1091	16,53	16,78	1,100	1,192
M5	3,125	0,495	13,64	13,5	13,38	13,21	13,64	13,47	0,1832	13,21	13,64	1,441	0,906

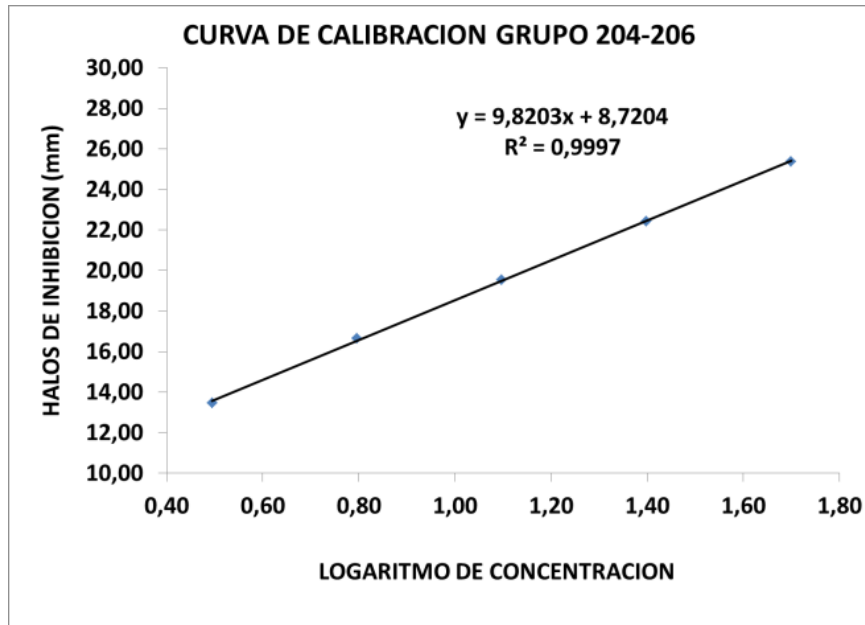


Tabla 4. Datos de diámetros y concentraciones grupo 204 al 206

Muestra	Diámetro de halos de inhibición (mm)					Promedio	Log Concentración	Concentración (µg/mL)	Corrección	Concentración final (µg/mL)
	1	2	3	4	5					
2041	24,8	24,86	24,79	24,87	24,81	24,83	1,783	60,69	70,05	350,26
2042	20,96	20,79	20,8	20,91	20,9	20,87	1,373	23,61	27,25	136,26
2043	20,25	20,2		20,14	20,16	20,19	1,302	20,05	23,14	46,29
2044	16,39	16,31	16,52	16,49	16,52	16,45	0,914	8,21	9,47	18,94
2045	0	0	0	0	0	0,00	0,000	0,000	0,000	0,00
2046	0	0	0	0	0	0,00	0,000	0,000	0,000	0,00
M3	17,72	17,54	17,63	17,5	17,64	17,61	1,034	10,83	12,50	
2051	18,66	18,41	18,34	18,45	18,53	18,48	1,125	13,33	15,59	483,25
2052	14,68	14,73	14,61	14,52	14,69	14,65	0,728	5,34	6,24	193,56
2053	17,48	17,4	17,56	17,41	17,47	17,46	1,020	10,46	12,24	379,34
2054	13,35	13,3	13,29		13,29	13,31	0,589	3,88	4,54	140,61
2055	17,42	17,51	17,43	17,39	17,55	17,46	1,019	10,45	12,23	24,45
2056	25,02	25,07	25,08	24,98	25,1	25,05	1,806	64,03	74,87	0,00
M3		17,56	17,46	17,59	17,61	17,56	1,029	10,69	12,51	
2061	24,47	24,55	24,42	24,41	24,51	24,47	1,781	60,34	65,47	327,36
2062	22,36	22,38	22,39	22,41		22,39	1,570	37,17	40,33	201,67
2063	22,13	22,17	22,19	22,17	22,22	22,18	1,549	35,41	38,42	76,85
2064	16,6	16,63	16,67	16,64		16,64	0,991	9,79	10,62	21,23
2065	13,5	13,56	13,47	13,44	13,55	13,50	0,675	4,73	5,13	5,13
2066	0	0	0	0	0	0,00	0,000	0,000	0,00	0,00
M3	17,33	17,31	17,31	17,37	17,38	17,34	1,062	11,52	12,51	

Tabla 5. Datos para curva de calibración grupo muestras 207 al 209

Muestra	Concentración de las diluciones de meropenem (µg/ml)	Logaritmo de concentración	Diámetros de los halos de inhibición (mm)					X	$\delta_{(n-1)}$	MIN	MAX	S _{MIN}	S _{MAX}
			Réplicas										
			1	2	3	4	5						
M1	50	1,699	24,7	24,64	24,57	24,66	24,81	24,68	0,0885	24,57	24,81	1,198	1,514
M2	25	1,398	21,79	21,85	21,78	21,62	21,68	21,74	0,0924	21,62	21,85	1,343	1,148
M3	12,5	1,097	19,15	19,1	19,19	19,15	19,23	19,15	0,0498	19,08	19,23	1,456	1,557
M4	6,25	0,796	16,54	16,5	16,24	16,23	16,48	16,40	0,1504	16,23	16,54	1,117	0,944
M5	3,125	0,495	13,45	13,38	13	13,22	13,21	13,25	0,1746	13	13,45	1,444	1,134

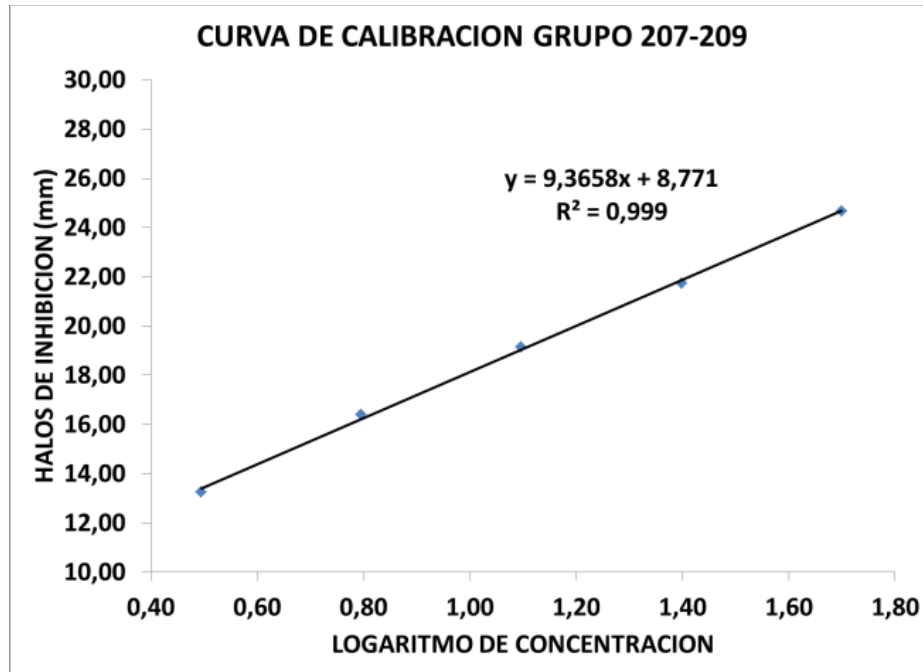


Tabla 6. Datos de diámetros y concentraciones grupo 207 al 209

Muestra	Diámetro de halos de inhibición (mm)					Promedio	Log Concentración	Concentración (µg/mL)	Corrección	Concentración final (µg/mL)
	1	2	3	4	5					
2071	23,82	23,8	23,84	23,75	23,85	23,81	1,714	51,77	55,50	277,49
2072	21,58	21,67	21,58	21,69	21,68	21,64	1,495	31,27	33,52	167,61
2073	22,19	22,35	22,26	22,35	22,34	22,30	1,561	36,43	39,05	78,10
2074	17,12	17,23	17,11	17,19	17,13	17,16	1,043	11,04	11,84	23,68
2075	20,77		20,82	20,84	20,79	20,81	1,411	25,76	27,61	55,23
2076	0	0	0	0	0	0,00	0,000	0,000	0,00	0,00
M3	17,32	17,35	17,41	17,45	17,42	17,39	1,067	11,66	12,50	
2081	20,73	20,57	20,83	20,67	20,59	20,68	1,271	18,68	18,56	575,33
2082	19,2	19,55	19,36	19,43	19,38	19,38	1,133	13,59	13,50	418,56
2083	14,54	14,62	14,69	14,61	14,66	14,62	0,625	4,22	4,19	129,87
2084	13,61	13,72	13,85	13,83	13,71	13,74	0,531	3,40	3,37	104,61
2085	20,86	20,95	20,99	20,93	20,73	20,89	1,294	19,69	19,56	39,12
2086	18,77	18,89	18,81	18,73	18,91	18,82	1,073	11,83	11,76	11,76
M3	19,1	19,12	19,05	18,99	19,1	19,07	1,100	12,58	12,50	
2091	22,69	22,66		22,71	22,69	22,69	1,486	30,61	32,73	1014,71
2092		20,94	20,96	20,95	20,98	20,96	1,301	20,01	21,39	663,17
2093	18,18	18,07	18,28	18,3	18,16	18,20	1,007	10,15	10,86	336,51
2094	19,16	19,08	19,12	19,14	19,06	19,11	1,240	17,39	18,47	92,34
2095	19,21		19,25	19,3	19,29	19,26	1,120	13,19	14,10	28,20
2096	18,91	18,97	18,95	18,96	18,98	18,95	1,087	12,23	13,07	13,07
M3	18,79	18,71		18,79	18,8	18,77	1,068	11,69	12,50	

Tabla 7. Datos para curva de calibración grupo muestras 210 al 212

Muestra	Concentración de las diluciones de meropenem (µg/ml)	Logaritmo de concentración	Diámetros de los halos de inhibición (mm)					X	$\delta_{(n-1)}$	MIN	MAX	S _{MIN}	S _{MAX}
			Réplicas										
			1	2	3	4	5						
M1	50	1,699	22,77		22,6	22,81	22,77	22,74	0,0936	22,6	22,81	1,469	0,775
M2	25	1,398	21,64	21,52	21,75	21,34	21,65	21,58	0,1570	21,34	21,75	1,529	1,083
M3	12,5	1,097	18,86		18,77	18,71	18,83	18,82	0,0630	18,71	18,91	1,745	1,428
				18,91	18,82	18,87	18,79						
M4	6,25	0,796	15,74	15,79	15,83	15,77		15,78	0,0377	15,74	15,83	1,126	1,258
M5	3,125	0,495	12,9	12,42	12,83	12,64	12,91	12,74	0,2092	12,42	12,91	1,530	0,813

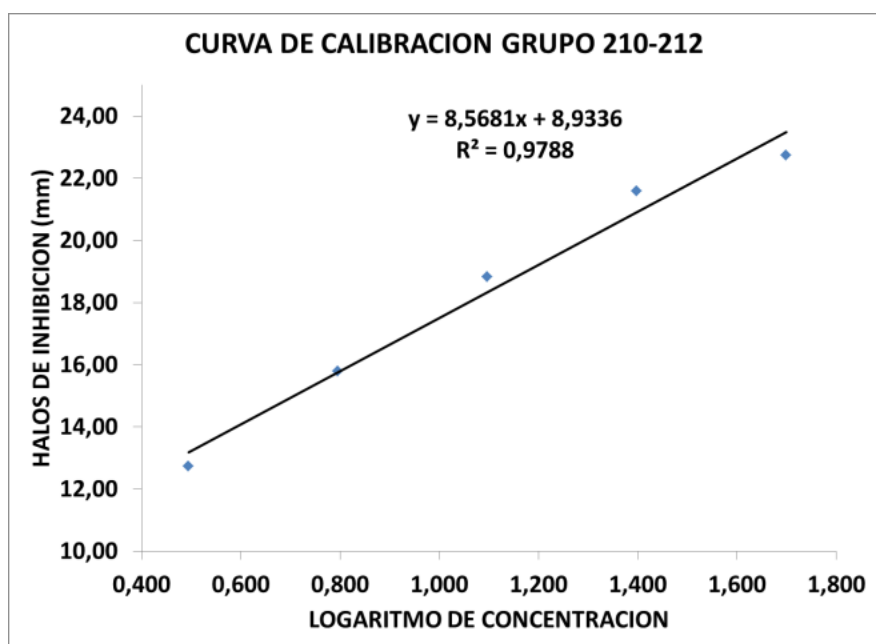
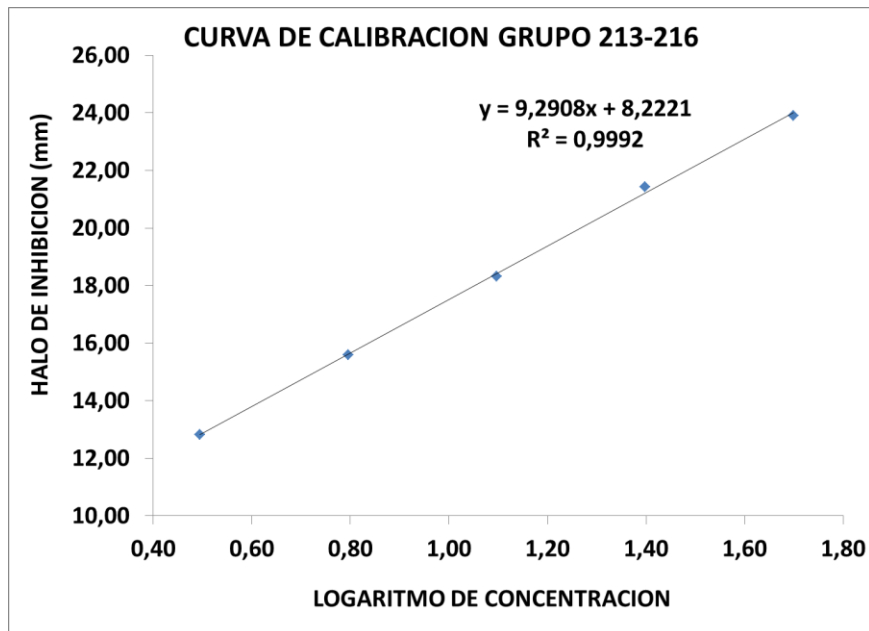


Tabla 8. Datos de diámetros y concentraciones grupo 210 al 212

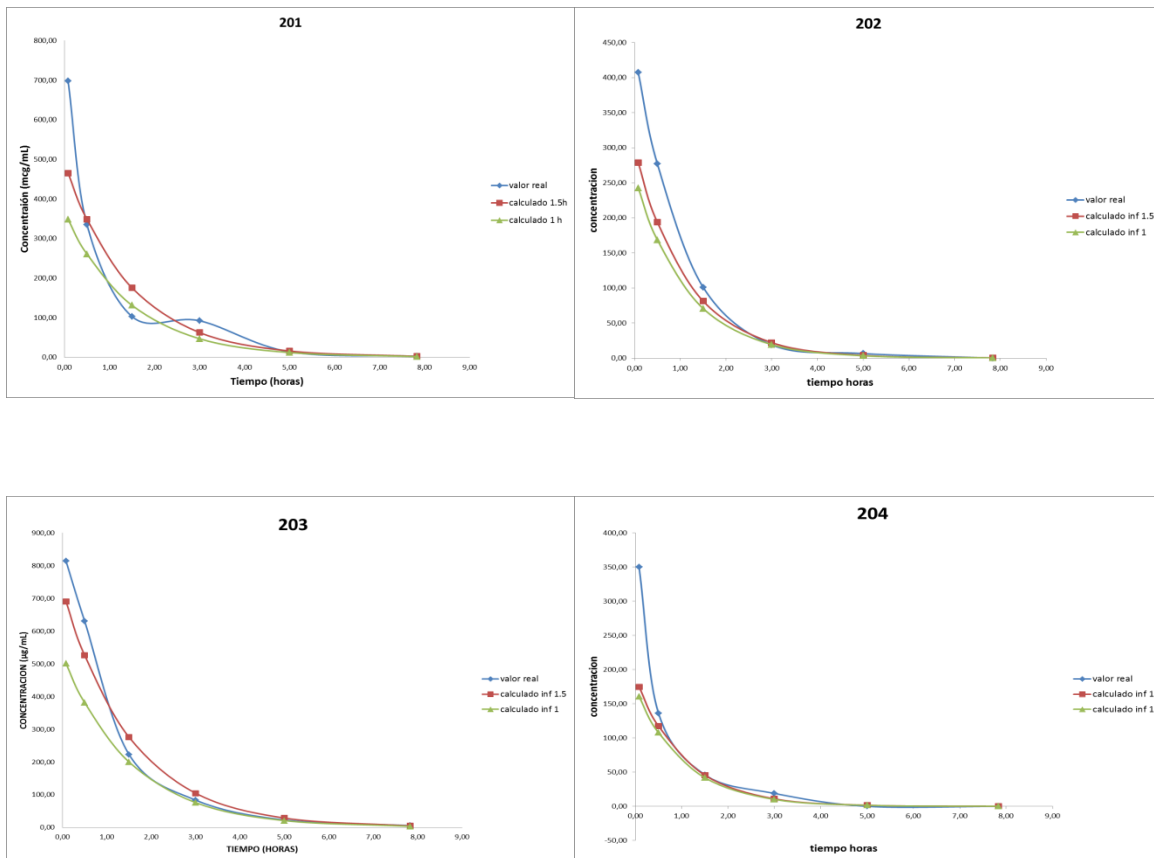
Muestra	Diámetro de halos de inhibición (mm)					Promedio	Log Concentración	Concentración (µg/mL)	Corrección	Concentración final (µg/mL)
	1	2	3	4	5					
2101	21,61	21,43	21,27	21,32	21,37	21,40	1,455	28,51	25,10	777,97
2102	19,36	19,27	19,53	19,27	19,59	19,40	1,222	16,67	14,68	454,99
2103	15,76	15,44	15,39	15,24	15,75	15,52	0,768	5,86	5,16	160,04
2104	20,61	20,55	20,57	20,46	20,56	20,55	1,385	24,28	26,83	53,67
2105	13,97	13,64	13,86	13,29	13,85	13,72	0,559	3,62	3,19	6,38
2106	11,18	11,11	11,12	11,15	11,06	11,12	0,256	1,80	1,59	1,59
M3	18,85	18,92	18,75	18,62	18,89	18,81	1,152	14,20	12,50	
2111	19,66	19,53	19,47	19,39	19,71	19,55	1,239	17,35	16,89	523,60
2112	18,15	18,21	17,98	18,1	18,11	18,11	1,071	11,78	11,46	355,39
2113	14,34	14,39	14,23	14,18	14,18	14,26	0,622	4,19	4,08	126,42
2114	18,64	18,73	18,87	18,71	18,63	18,72	1,200	15,86	16,65	83,24
2115	18,66	18,64	18,41	18,41	18,33	18,49	1,115	13,04	12,70	25,39
2116	18,29	18,2	18,17	18,24	18,38	18,26	1,088	12,25	11,92	11,92
M3	18,45		18,47	18,36	18,45	18,43	1,109	12,84	12,50	
2121	21,13	21,03	21,17	21,01	21,18	21,10	1,420	26,33	24,45	757,98
2122	18,57	18,79	18,56	18,86	18,58	18,67	1,137	13,70	12,72	394,29
2123	14,57	14,69	14,33	14,37	14,26	14,44	0,643	4,40	4,08	126,58
2124	19,5	19,55	19,63	19,59	19,54	19,56	1,286	19,30	21,33	42,67
2125	25,48	25,4	25,58	25,43	25,46	25,47	1,930	85,11	79,04	158,09
2126	19,39	19,36	19,29	19,24	19,34	19,32	1,213	16,32	15,15	15,15
M3	18,73	18,44	18,78	18,39	18,7	18,61	1,129	13,46	12,50	

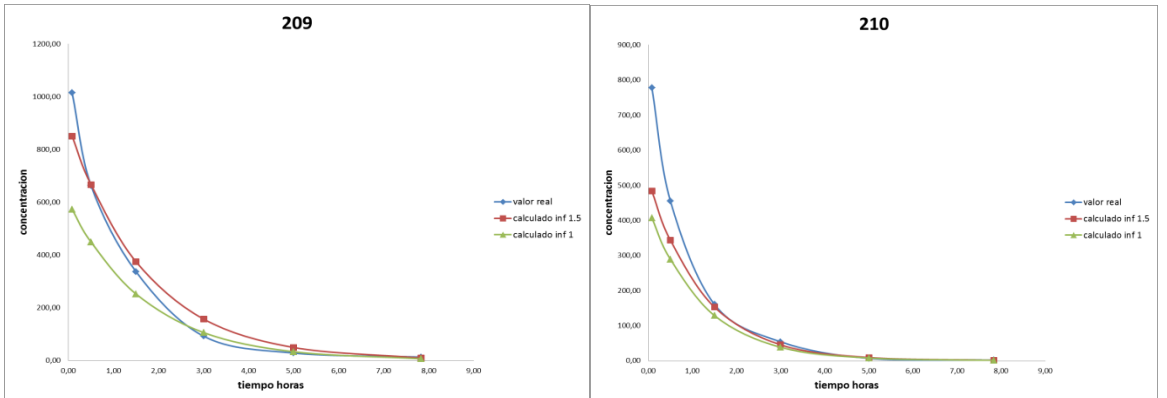
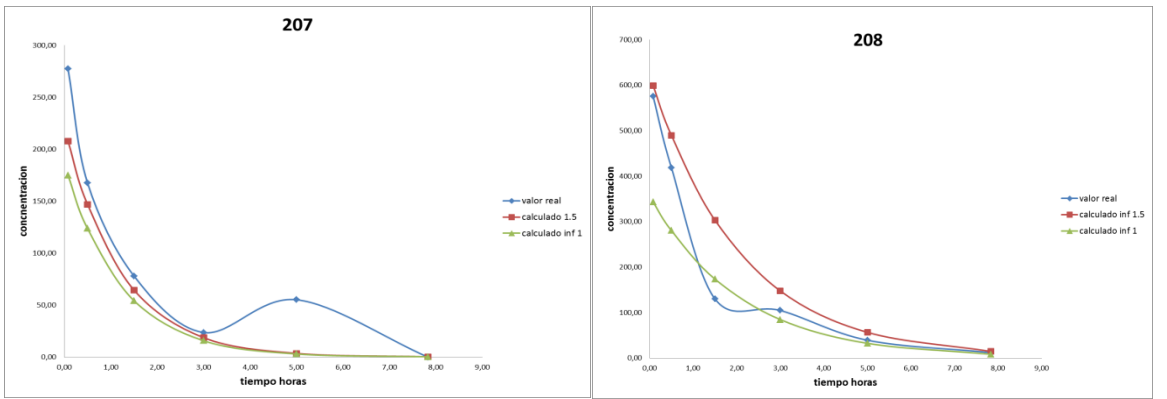
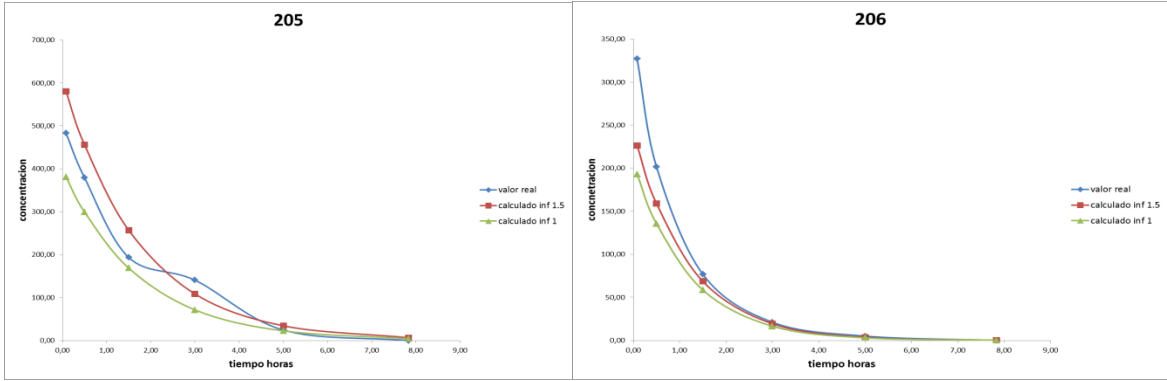
Tabla 9. Datos para curva de calibración grupo muestras 213 al 216

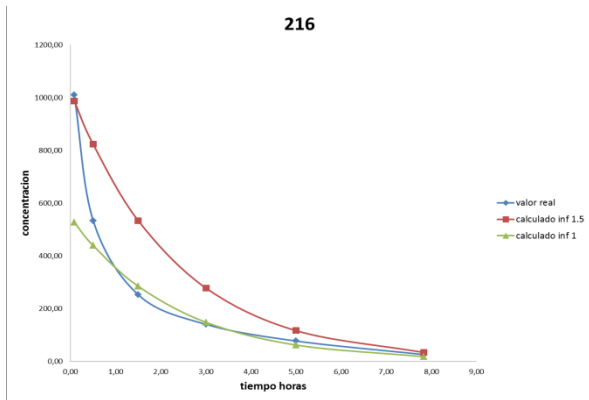
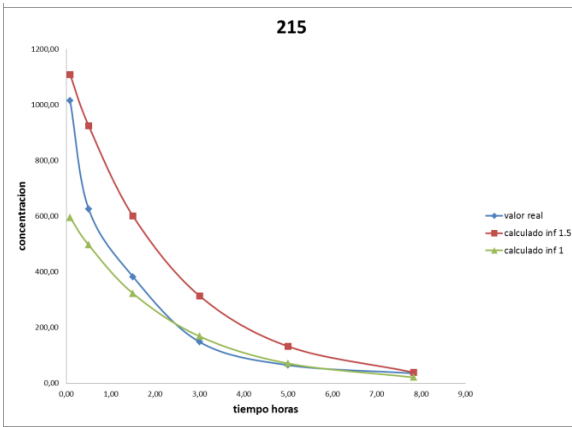
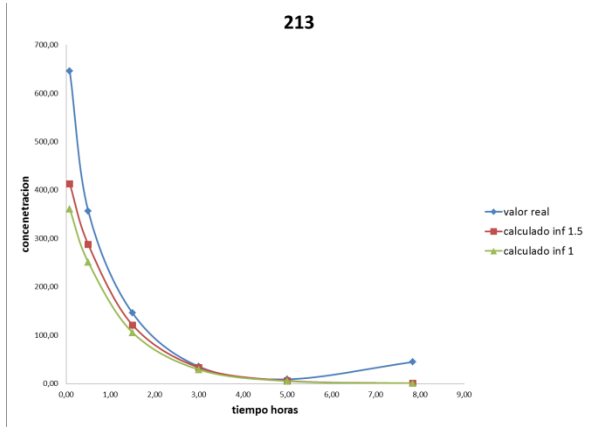
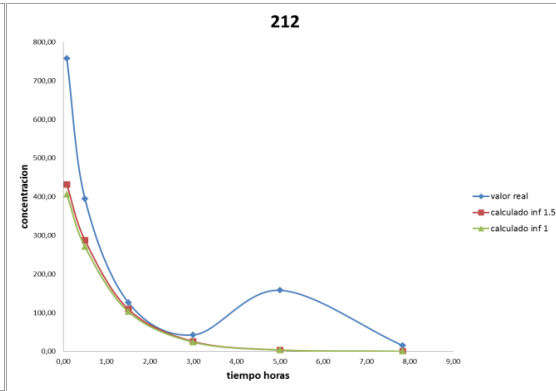
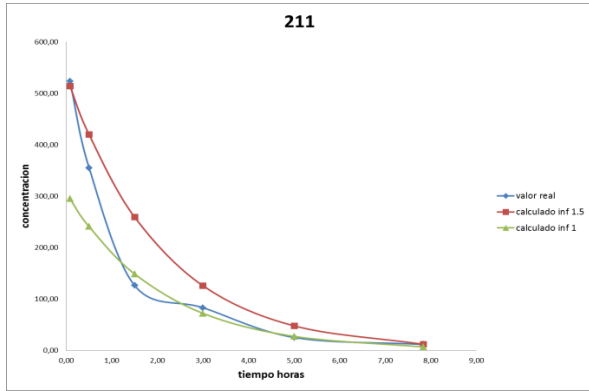
Muestra	Concentración de las diluciones de meropenem ($\mu\text{g/ml}$)	Logaritmo de concentración	Diámetros de los halos de inhibición (mm)					X	$\delta_{(n-1)}$	MIN	MAX	S _{MIN}	S _{MAX}
			Réplicas										
			1	2	3	4	5						
M1	50	1,699	23,89	23,95	23,87	23,84	23,95	23,90	0,0490	23,84	23,95	1,225	1,021
M2	25	1,398	21,4	21,39	21,52	21,52	21,27	21,42	0,1046	21,27	21,52	1,433	0,956
M3	12,5	1,097	18,31	18,39	18,33	18,3	18,4	18,32	0,0645	18,23	18,42	1,396	1,551
M4	6,25	0,796	15,59	15,58		15,63	15,6	15,60	0,0216	15,58	15,63	0,926	1,389
M5	3,125	0,495	12,93	12,93	12,77	12,63	12,87	12,83	0,1276	12,63	12,93	1,536	0,815



F. Anexo F: Gráficas comparativas de los valores de concentración teóricos y los valores reales de los pacientes.







Bibliografía

Adembri, C., & Novelli, A. (2012). Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Parameters of Antimicrobials. *Clinical Pharmacokinetics*, 48(8), 517-528.

al-Meshal, M. A., Ramadan, M. A., Lotfi, K. M., & Shibl, A. M. (1995). Determination of meropenem in plasma by high-performance liquid chromatography and a microbiological method. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 20(3), 159-163.

Albelo, N., L, A., & Vidal Tallet, A. (2010). Farmacocinética y farmacodinámica, implicación en un uso más racional de los antimicrobianos: implication in a more rationale use of antimicrobials. *Revista Cubana de Farmacia*, 44(4), 533-546.

Ariano, R. E., Nyhlén, A., Donnelly, J. P., Sitar, D. S., Harding, G. K. M., & Zelenitsky, S. A. (2005). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in febrile neutropenic patients with bacteremia. *The Annals of Pharmacotherapy*, 39(1), 32-38.

Baldwin, C. M., Lyseng-Williamson, K. A., & Keam, S. J. (2008). Meropenem: a review of its use in the treatment of serious bacterial infections. *Drugs*, 68(6), 803-838.

Bundtzen, R. W., Toothaker, R. D., Nielson, O. S., Madsen, P. O., Welling, P. G., & Craig, W. A. (1981). Pharmacokinetics of cefuroxime in normal and impaired renal function: comparison of high-pressure liquid chromatography and microbiological assays. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 19(3), 443-449.

Cerezo, L. (2005). Diagnóstico del estado nutricional y su impacto en el tratamiento del cáncer. *Oncología (Barcelona)*, 28(3), 23-28.

Cirillo, M. (2010). Evaluation of glomerular filtration rate and of albuminuria/proteinuria. *Journal of Nephrology*, 23(2), 125-132.

Conte, J. E., Golden, J. A., Kelley, M. G., & Zurlinden, E. (2005). Intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 26(6), 449-456.

Cortés, J. A., Cuervo, S., Gómez, C. A., Bermúdez, D., Martínez, T., & Arroyo, P. (2013). Febrile neutropenia in the tropics: a description of clinical and microbiological findings and their impact on inappropriate therapy currently used at an oncological reference center in Colombia. *Biomédica: Revista Del Instituto Nacional De Salud*, 33(1), 70-77.

Cortés, J., Cuervo, S., Arroyo, P., & Quevedo, R. (2003). Hallazgos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. *Rev Colomb Cancerol*, 7(4), 5-11.

Craig, W. A. (1997). The pharmacology of meropenem, a new carbapenem antibiotic. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 24 Suppl 2, S266-275.

Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). (s. f.). Recuperado 26 de mayo de 2016, a partir de <http://www.dane.gov.co/index.php/component/search/Divipola/>

Escobar, L., Gai, M. N., Regueira, T., & Andresen, M. (2012). Consideraciones farmacocinéticas en el paciente crítico. *Revista médica de Chile*, 140(6), 780-788.

Freifeld, A. G., Bow, E. J., Sepkowitz, K. A., Boeckh, M. J., Ito, J. I., Mullen, C. A. Infectious Diseases Society of America. (2011). 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: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 52(4), e56-93.

Garzón, J. R., Cuervo M, S., Gómez R, J., & Cortés, J. A. (2011). Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos: a propósito de pacientes con neutropenia y fiebre. *Revista chilena de infectología*, 28(6), 537-545.

Goulenok, T., & Fantin, B. (2013). Antimicrobial treatment of febrile neutropenia: pharmacokinetic-pharmacodynamic considerations. *Clinical Pharmacokinetics*, 52(10), 869-883.

Günalp, M., Koyunoğlu, M., Gürler, S., Koca, A., Yeşilkaya, İ., Öner, E., ... Elhan, A. H. (2014). Independent Factors for Prediction of Poor Outcomes in Patients with Febrile Neutropenia. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 20, 1826-1832.

Hagel, R. B., Waysek, E. H., & Cort, W. M. (1979). High-pressure liquid chromatography analysis of antibiotic susceptibility disks. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 16(3), 372-377.

Hinojosa-Andía, L. J., Carpio-Jayo, D., & others. (2014). Bacteriemia asociada a neutropenia febril en pacientes hemato-oncológicos, su espectro bacteriano y patrón de susceptibilidad antibiótica. *Revista Médica Herediana*, 25(1), 22-29.

Ikawa, K., Morikawa, N., Ohge, H., Ikeda, K., Sueda, T., Taniwaki, M., & Kurisu, K. (2010). Pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of meropenem in Japanese adult patients. *Journal of Infection and Chemotherapy: Official Journal of the Japan Society of Chemotherapy*, 16(1), 25-32.

Jaruratanasirikul, S., Limapichat, T., Jullangkoon, M., Aeinlang, N., Ingviya, N., & Wongpoowarak, W. (2011). Pharmacodynamics of meropenem in critically ill patients with febrile neutropenia and bacteraemia. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 38(3), 231-236.

- Kawano, S., Matsumoto, K., Hara, R., Kuroda, Y., Ikawa, K., Morikawa, N., ... Kizu, J. (2015). Pharmacokinetics and dosing estimation of meropenem in Japanese patients receiving continuous venovenous hemodialysis. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 21(6), 476-478.
- Keil, S., & Wiedemann, B. (1997). Antimicrobial effects of continuous versus intermittent administration of carbapenem antibiotics in an in vitro dynamic model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 41(6), 1215-1219.
- Kitzes-Cohen, R., Farin, D., Piva, G., & De Myttenaere-Bursztein, S. A. (2002). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in critically ill patients. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 19(2), 105-110.
- Lee, D.-G., Choi, S.-M., Shin, W.-S., Lah, H.-O., & Yim, D.-S. (2006). Population pharmacokinetics of meropenem in febrile neutropenic patients in Korea. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 28(4), 333-339.
- Levey, A. S., Stevens, L. A., Schmid, C. H., Zhang, Y. L., Castro, A. F., Feldman, H. I., ... CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). (2009). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of Internal Medicine*, 150(9), 604-612.
- Levison, M. E. (2004). Pharmacodynamics of antimicrobial drugs. *Infectious Disease Clinics of North America*, 18(3), 451-465, vii.
- Lorian, V. (Edit 2005). Antibiotics in laboratory medicine. Fifth edition. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia, USA.
- Lortholary, O., Lefort, A., Tod, M., Chomat, A.-M., Darras-Joly, C., Cordonnier, C., & Club de Reflexion sur les Infections en Onco-Hématologie. (2008). Pharmacodynamics and pharmacokinetics of antibacterial drugs in the management of febrile neutropenia. *The Lancet. Infectious Diseases*, 8(10), 612-620.
- Mendez, A. S. L., Weisheimer, V., Oppe, T. P., Steppe, M., & Schapoval, E. E. S. (2005). Microbiological assay for the determination of meropenem in pharmaceutical dosage form. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 37(4), 649-653.
- Mouton, J. W., Touzw, D. J., Horrevorts, A. M., & Vinks, A. A. (2000). Comparative pharmacokinetics of the carbapenems: clinical implications. *Clinical Pharmacokinetics*, 39(3), 185-201.
- Naurois, J. de, Novitzky-Basso, I., Gill, M. J., Marti, F. M., Cullen, M. H., Roila, F., & Group, O. behalf of the E. G. W. (2010). Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, 21(suppl 5), v252-v256.
- Navas, D., Caillon, J., Batard, E., Le Conte, P., Kergueris, M.-F., Moreau, P., & Potel, G. (2006). Trough serum concentrations of beta-lactam antibiotics in cancer patients: inappropriateness of conventional schedules to pharmacokinetic/pharmacodynamic properties of beta-lactams. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 27(2), 102-107.

Nicolau, D. P. (2008). Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Meropenem. *Clinical Infectious Diseases*, 47(S1), S32-S40.

Nyhlén, A., Ljungberg, B., & Nilsson-Ehle, I. (1997). Pharmacokinetics of meropenem in febrile neutropenic patients. Swedish study group. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 16(11), 797-802.

Ohata, Y., Tomita, Y., Nakayama, M., Tamura, K., & Tanigawara, Y. (2011). Optimal treatment schedule of meropenem for adult patients with febrile neutropenia based on pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. *Journal of Infection and Chemotherapy: Official Journal of the Japan Society of Chemotherapy*, 17(6), 831-841.

Perea, J. R. A., Guarch, A. M., Abate, M. U., & Hormigos, A. G.-G. (2010). Meropenem, aspectos farmacocinéticos/farmacodinámicos y seguridad. *Revista Española de Quimioterapia*, 23(1), 18–24.

Perrott, J., Mabasa, V. H., & Ensom, M. H. H. (2010). Comparing outcomes of meropenem administration strategies based on pharmacokinetic and pharmacodynamic principles: a qualitative systematic review. *The Annals of Pharmacotherapy*, 44(3), 557-564.

Rabagliati, R., Bidart, T., Payá, E., Guzmán, A. M., Morales, R., Braun, S., ... others. (2005). Consenso manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre: rational approach towards the patient with cancer, fever and neutropenia. *Revista chilena de infectología*, 22, 79–113.

Roberts, J. A., Kruger, P., Paterson, D. L., & Lipman, J. (2008). Antibiotic resistance--what's dosing got to do with it? *Critical Care Medicine*, 36(8), 2433-2440.

Rossi, C., & Klastersky, J. (1996). Initial empirical antibiotic therapy for neutropenic fever: Analysis of the causes of death. *Supportive Care in Cancer*, 4(3), 207-212.

Scaglione, F., & Paraboni, L. (2008). Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in the Intensive Care Unit: setting appropriate dosing regimens. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 32(4), 294-301.

Shargel, L., Wu-Pong S., Yu Andrew B.C. (2007). Applied Biopharmaceutics and pharmacokinetics. Fifth edition. Mc Graw Hill, USA.

Sharma, A., & Lokeshwar, N. (2005). Febrile neutropenia in haematological malignancies. *Journal of Postgraduate Medicine*, 51 Suppl 1, S42-48.

Syed Mohamed, A. F. (2013). *Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of antibiotics and bacterial drug resistance*.

Tegeder, I., Neumann, F., Bremer, F., Brune, K., Lötsch, J., & Geisslinger, G. (1999). Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients with acute renal failure undergoing

continuous venovenous hemofiltration. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 65(1), 50-57.

Thalhammer, F., Traunmüller, F., El Menyawi, I., Frass, M., Hollenstein, U. M., Locker, G. J.,... Burgmann, H. (1999). Continuous infusion versus intermittent administration of meropenem in critically ill patients. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 43(4), 523-527.

Theuretzbacher, U. (2012). Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues for antimicrobial therapy in patients with cancer. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 54(12), 1785-1792.

Viscoli, C., Varnier, O., & Machetti, M. (2005). Infections in Patients with Febrile Neutropenia: Epidemiology, Microbiology, and Risk Stratification. *Clinical Infectious Diseases*, 40(Supplement 4), S240-S245.

WHO | International Classification of Diseases (ICD). (s. f.). Recuperado 26 de mayo de 2016, a partir de <http://www.who.int/classifications/icd/en/>

Wise, R., Logan, M., Cooper, M., Ashby, J. P., & Andrews, J. M. (1990). Meropenem pharmacokinetics and penetration into an inflammatory exudate. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 34(8), 1515-1517.

Zhanel, G. G., Wiebe, R., Dilay, L., Thomson, K., Rubinstein, E., Hoban, D. J.,... Karlowsky, J. A. (2007). Comparative review of the carbapenems. *Drugs*, 67(7), 1027-1052.

Zinner, S. H. (1999). Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 29(3), 490-494.