UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

# 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.

**Ana María Rubio Villamizar**

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna

Bogotá, Colombia

2014

# 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.

**Ana María Rubio Villamizar**
**José Camilo Álvarez Rodríguez**

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título de:

**Especialista en Medicina Interna**

Director (a):

Doctora, MSc Sonia Isabel Cuervo Maldonado

Codirector (a):

Doctor Jorge Alberto Cortés Luna
Doctor, MSc Ricardo Sánchez Pedraza
Químico Farmacéutico, MSc Edelberto Silva Gómez
Químico Farmacéutico, MSc Jorge Augusto Díaz
Doctor Julio Cesar Gómez

Línea de Investigación:

Diagnóstico y tratamiento del cáncer en Colombia

Grupo de Investigación:

Enfermedades Infecciosas, Grupo Infección y cáncer: Un modelo para investigar

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna

Bogotá, Colombia

2014

*A Dios, nuestra familia y nuestra maestra más querida.*

*"El estudio y, en general, la búsqueda de la verdad y la belleza conforman un área donde podemos seguir siendo niños toda la vida."*

*Albert Einstein.*

# Agradecimientos

A mis tutores de tesis de grado, quienes con su apoyo y recomendaciones la hicieron posible y le dieron vida:

A la Doctora, Msc Sonia Isabel Cuervo Maldonado quien lideró el trabajo y colaboró en cada detalle del mismo con amor y paciencia.

A los Doctores Jorge Alberto Cortés Luna y Julio Cesar Gómez quienes colaboraron con el análisis, brindaron su apoyo consejo.

Al Químico Farmacéutico, MSc Edelberto Silva Gómez quien colaboró con el trabajo de laboratorio de microbiología y al Químico Farmacéutico, MSc Jorge Augusto Díaz quien contribuyó con el modelo farmacocinético.

Al Doctor, MSc Ricardo Sánchez Pedraza quien contribuyó con el diseño del estudio y el análisis estadístico de los resultados.

Al Doctor Javier Ricardo Garzón quien sembró las bases de este trabajo de grado.

A nuestros padres por su amor, paciencia, dedicación y apoyo incondicional.

Al Comité de ética e Investigación por aprobar el proyecto y al grupo de Investigación Clínica del Instituto Nacional de Cancerología por hacer la monitoría permanente para asegurar la más alta calidad en los resultados que aquí se presentan.

Al INC porque a través del convenio interinstitucional con la Universidad Nacional de Colombia se pudo hacer realidad esta investigación

# Resumen

**Problema:**

La Neutropenia Febril Post Quimioterapia (NFPQ) es una patología frecuente asociada a pacientes con cáncer, que se caracteriza por una alta mortalidad que puede llegar hasta el 60%, explicada por complicaciones infecciosas, hasta el 50% de esta población presenta una infección establecida u oculta al inicio de los síntomas. Por esto, requieren el inicio pronto de una terapia antibiótica empírica de amplio espectro que incluya *Pseudomonas aeruginosa*. [(1)]

Estudios previos en pacientes críticos y recientemente en 2011 en el estudio Farmacocinética de la Piperacilina/Tazobactam en pacientes con neoplasias hematológicas y NFPQ en el INC, Empresa Social del Estado, Bogotá.[(2)] Se documentó que los pacientes críticamente enfermos incluidos quienes cursan con NFPQ presentan variaciones en el líquido extracelular, vida media y volumen de distribución que pueden alterar las concentraciones plasmáticas de los antibióticos hidrofílicos como Cefepime, Cefoperazona Sulbactam y Meropenem los cuales son alternativas válidas para el inicio de manejo empírico en manejos con NFPQ y que estos cambios en las concentraciones podrían encontrase asociados a niveles séricos inadecuados y fracasos terapéuticos.

**Título del 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.

**Objetivos:**

**Objetivo general:**

Descripción del comportamiento de los parámetros farmacocinéticos de Cefepime, Cefoperazona y Meropenem en pacientes con neoplasias hematológicas y NFPQ en el INC de Bogotá.

**Objetivos específicos:**

1. Estimar los parámetros farmacocinéticos: Concentración plasmática mínima, Concentración plasmática máxima, Tiempo de concentración plasmática máxima, Área bajo la curva de concentración plasmática, Vida media, Volumen de distribución, ABC/intervalo de administración, Depuración corporal total.
2. Comparar el modelo teórico farmacocinético PK con el modelo encontrado según las concentraciones séricas medidas del antibiótico estudiado.

**Materiales y Métodos:**

**Diseño del estudio:**

**Generalidades**.

Se trata de un estudio descriptivo, abierto, no aleatorizado, prospectivo, observacional, secuencial que se realizará de conformidad con las normas de Buenas Prácticas Clínicas con el fin de evaluar la farmacocinética de Meropenem, Cefepime y Cefoperazona/Sulbactam para el tratamiento de pacientes con neoplasia hematológica y NFPQ.

Se evaluará la dosis de Meropenem (2g IV en bolo de 10 minutos cada 8h, dosis antipseudomonas) ó Cefepime (2G IV en bolo de 10 minutos cada 8h) ó Cefoperazona/Sulbactam (1G/500mg IV en bolo de 10 minutos cada 8h), formulada por los médicos tratantes y administrada a los pacientes con diagnóstico de NFPQ con el propósito de obtener información detallada sobre el comportamiento de los parámetros farmacocinéticos en estos pacientes.

Está previsto extraer muestras de sangre de forma secuencial para determinar la concentración plasmática en estado estable de los antibióticos a estudio. Las 6 muestras de sangre de (6 ml cada una) se tomarán, en la dosis correspondiente, pasadas las 24 horas de la primera dosis del antibiótico, una vez finalizada la administración en bolo de 10 minutos, en los siguientes tiempos: a los 5 minutos, a los 30 minutos, a los 90 minutos, a las 3 horas, a las 5 horas posteriores a la dosis IV del antibiótico y 10

minutos antes de la aplicación de la siguiente dosis correspondiente.

Cada muestra de sangre se centrifugará y el suero obtenido posteriormente se congelará hasta el momento del transporte y una parte no utilizada durante las mediciones se conservará con el fin de realizar estudios posteriores en la seroteca que estará bajo la custodia del Laboratorio de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Colombia.

**Duración de la participación de los sujetos:** La participación, de cada uno de los sujetos que ingresen al estudio, tendrá una duración aproximada de 24 horas.

**Duración del estudio:** El estudio tendrá una duración aproximada de 12 meses desde el inicio hasta la finalización completa.

**Criterios de inclusión:** Pacientes adultos mayores de 18 años, hombres o mujeres de cualquier raza con:

- Diagnóstico de neoplasia hematológica confirmada de novo o en tratamiento de mantenimiento o en recaída que presenten NFPQ y reciban tratamiento con Meropenem o Cefepime o Cefoperazona/Sulbactam.
- Disposición a dar su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio y ser capaces de hacerlo.
- Una prueba de embarazo que sea negativa para las mujeres en edad fértil.

**Criterios de exclusión**

1. Insuficiencia renal aguda [3]
2. Enfermedad Renal crónica estadíos III IV y V. [4]
3. Insuficiencia hepática aguda o crónica documentada
4. Comorbilidades mayores además de su neoplasia de base.
5. Diabetes Mellitus descompensada.
6. ICC estadíos B,C y D
7. Hipotiroidismo mal controlado y/o mixedema
8. Terapia antibiótica combinada de la molécula a estudio con:
    - Aminoglucósido ó
    - Glucopéptido
9. Infección del torrente sanguíneo polimicrobiana
10. Pacientes embarazadas

## Criterios de evaluación

Se utilizarán datos sobre la concentración plasmática en función del tiempo determinadas mediante un método validado de difusión en gel de agar.

Se calcularán los siguientes parámetros:

Concentración plasmática mínima, Concentración plasmática máxima, Tiempo de concentración plasmática máxima, Área bajo la curva de concentración plasmática, Vida media, Volumen de distribución, ABC/intervalo de administración, Depuración corporal total.

**Impacto esperado**

Con el desarrollo de este estudio se contribuirá a la generación de nuevo conocimiento sobre el comportamiento farmacocinético de las moléculas antibióticas más utilizadas en el tratamiento empírico de primera y segunda línea de los pacientes con neoplasias hematológicas y (NFPQ) como es el caso de Cefepime y Meropenem, suministrando datos clínicos de pacientes con las características epidemiológicas locales del INC, además, se adelantaría el estudio farmacocinético de cefoperazona/sulbactam una molécula que ha sido muy pobremente estudiada y que podría ofrecer una buena alternativa de tratamiento en esta población y que también es utilizada en combinación para gérmenes intrahospitalarios multirresistentes como *Acinetobacter baumannii***.**

De forma adicional, este trabajo de investigación hace parte del convenio interinstitucional entre una entidad de salud de nivel nacional, el INC, con una entidad educativa de nivel nacional, la Universidad Nacional de Colombia, el cual fortalece el lazo de cooperación para la investigación a nivel básico y clínico y permite el espacio para que los estudiantes de posgrado realicen este trabajo de investigación como requisito para obtener, uno el título en Medicina Interna y otro en la segunda especialidad en Infectología.

# Contenido

Pág.

Resumen y Abstract…...……..……V

Lista de figuras……...……..….. XIV

Lista de símbolos y abreviaturas……...…XV

Introducción……17

1. Capítulo 1. Marco teórico……..……..……21
2. Capítulo 2. Materiales y métodos…….……..28

Anexos ……...……..……41

Bibliografía……99

# Lista de figuras

**Pág.**

**Figura 1.** Diagrama de Flujo de los procedimientos programados en el estudio……..……..40

# Lista de Símbolos y abreviaturas

| Símbolo | Término | Unidad SI | Definición |
|---|---|---|---|
| *AUC* | Área bajo la curva | mg x h/L | Área total bajo la curva de concentración plasmática del fármaco respecto del tiempo. |
| $AUC_{0-\infty}$ | Área bajo la curva del tiempo cero al infinito. | mg x h/L | Área total bajo la curva de concentración plasmática del tiempo cero al infinito |
| CL | Clearence Total | L/h | Aclaramiento total del fármaco del plasma |
| $CL_{CR}$ | Clearence de creatinina. | L/h | Aclaramiento de creatinina |
| $CL_{GF}$ | Clearence glomerular | L/h | Aclaramiento renal del fármaco por filtración glomerular |
| $CL_R$ | Clearence renal | L/h | Aclaramiento renal del fármaco |
| *CIM* | Concentración inhibitoria mínima | mg / L | Mínima concentración del antibiótico necesaria para impedir el crecimiento bacteriano. De un inóculo de bacterias 0.5 McFarland en fase de crecimiento rápido. En un medio libre de proteínas. A un pH 7,2. Durante un periodo de incubación de una noche. (Para otros autores 18-24h). |
| $C_{máx}$ | Concentración máxima | mg/L | Concentración plasmática máxima del fármaco durante un intervalo de administración |
| $C_{min}$ | Concentración mínima | mg/L | Concentración plasmática mínima del fármaco durante un intervalo de administración |
| $C_{ss}$ | Concentración en estado estable | mg/L | Concentración plasmática del fármaco en estado de equilibrio estacionario durante una infusión intravenosa a velocidad constante |
| *TFG* | Tasa de filtración glomerular | L/h | Tasa de filtración glomerular. |
| $T_{1/2}$ | Vida Media | h | Tiempo que transcurre hasta que la cantidad de un fármaco en el organismo (o la concentración plasmática) desciende a la mitad. |
| *Vd* | Volumen de distribución | L | Parámetro que relaciona la concentración de un fármaco en el plasma con la cantidad total del fármaco en el organismo. |
| *V1* | Volumen de distribución ene le compartimiento central | L | Parámetro que relaciona la concentración de un fármaco en el compartimiento central con la cantidad total del fármaco en el organismo. |
| $\%t_{fu} \geq MIC$ | Porcentaje de tiempo sobre la MIC | % | Porcentaje de tiempo en que la concentración libre del fármaco en plasma supera la MIC del microorganismo en cuestión. |

## Abreviaturas

| Abreviatura | Término |
|---|---|
| *% IBW* | Ideal Body Weight Percent (porcentaje del peso corporal ideal) |
| *BSA* | Body Surface Area (área de superficie corporal) |

| Abreviatura | Término |
|---|---|
| BPN | Peso corporal magro |
| *ENSIN* | Encuesta Nacional de la Situación Nutricional |
| *IBW* | Ideal Body Weight (Peso corporal ideal) |
| *IMC* | Índice de masa corporal |
| *PD* | Farmacodinamia |
| *PK* | Farmacocinética |
| *PNW* | Peso corporal normal |
| *TBW* | Total Body Weight (peso corporal total) |

# Introducción

El cáncer es una de las enfermedades de alto costo en Colombia, con elevadas tasas de morbi-mortalidad asociadas tanto a la enfermedad de base como a su terapia. Una de las complicaciones que se presenta con mayor frecuencia y gravedad en pacientes con neoplasias hematológicas es la neutropenia febril.

En los pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia que desarrollan neutropenia febril, la mitad tienen infección establecida u oculta con mortalidad de hasta 60% [(5)], razón por la cual desde los años sesenta se estableció la terapia empírica con antibióticos de amplio espectro, con el objetivo de erradicar principalmente gérmenes Gram negativos cuyos patrones epidemiológicos son cambiantes y se asocian a diversos factores que se analizan más adelante. Con la terapia empírica, se ha logrado disminuir la mortalidad asociada con esta complicación aproximadamente entre 7 y 39% según diferentes series [(6), (7), (8)], pero a pesar de esta disminución la mortalidad sigue siendo elevada.

Entre los factores que pueden explicar la elevada mortalidad, están la demora en el inicio del tratamiento, la resistencia bacteriana, las infecciones fúngicas invasivas y las concentraciones inapropiadas de los antibióticos.

En los pacientes críticamente enfermos ocurren variaciones en el volumen extracelular que pueden causar alteraciones en las concentraciones de los medicamentos [(9)]. Tanto en pacientes neutropénicos, como en modelos animales se han reportado disminución en las concentraciones séricas, tisulares y en líquidos corporales de los agentes antibióticos, lo cual se puede asociar con inadecuados niveles terapéuticos y estos a su vez pueden causar fracasos e inducir resistencia.

Desde el advenimiento de la terapia antimicrobiana, hay considerable controversia sobre el método más apropiado para administrar los antibióticos en busca de maximizar la erradicación de los micro-organismos, minimizando la toxicidad, el desarrollo de resistencia y los costos. La óptima dosificación depende del entendimiento de la farmacodinamia, que consiste en el efecto farmacológico del medicamento (en los antibióticos hace referencia a la actividad microbiológica) y la farmacocinética, que consiste en los cambios que ocurren en el hospedero en la concentración de los medicamentos debido a los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación.

Los parámetros de formulación farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD) pueden ser una herramienta útil para optimizar la dosificación y la forma de administración de los antimicrobianos en pacientes con neutropenia febril,

aumentando potencialmente su efectividad y disminuyendo por lo tanto la selección de bacterias resistentes.

La adecuada dosificación y administración de la terapia antibiótica puede llevar a mejorar los desenlaces clínicos de morbilidad y mortalidad en los pacientes con neutropenia febril.

Hasta la fecha, las consideraciones en cuanto a la terapia antibiótica en los pacientes con neutropenia febril se han enfocado principalmente en determinar los antimicrobianos de primera y segunda línea, el uso de monoterapia vs. terapia combinada, el papel de los glucopéptidos y la identificación de pacientes de alto y bajo riesgo sin considerar el comportamiento PK/PD de los agentes antimicrobianos recomendados; sin embargo varios autores han encontrado alteraciones en los parámetros cinéticos de los antimicrobianos tanto en los pacientes con neutropenia como en modelos de animales neutropénicos[1].

Teniendo en cuenta que los ensayos clínicos han demostrado que es posible optimizar la formulación de los antibióticos con el uso de los parámetros PK/PD y que los pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril presentan variaciones en los parámetros cinéticos de los antibióticos, es posible que conociendo el comportamiento de estos parámetros en nuestros pacientes se pueda mejorar la dosificación de la terapia antibiótica, para el manejo de la neutropenia febril con lo que se podrían a su vez mejorar los desenlaces clínicos, disminuir la mortalidad, la toxicidad medicamentosa, el desarrollo de resistencia bacteriana e incluso se podrían reducir las dosis diarias de antibiótico y el tiempo de estancia hospitalaria [1].

Considerando el tipo de pacientes que acuden al Instituto Nacional de Cancerología (INC), Centro de Referencia Nacional para el diagnóstico y manejo de los pacientes con Neoplasias, La alta frecuencia con que los médicos de esta institución se ven enfrentados a la presencia de pacientes críticamente enfermos, quienes cursan con (NFPQ), y los resultados obtenidos en el Estudio previo adelantado en 2011 titulado: **Farmacocinética de Piperacilina tazobactam en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril post- quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología, Empresa Social del Estado, Bogotá.** Donde se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la farmacocinética de este antibiótico en este tipo de pacientes [2]. Razones por las cuales consideramos pertinente y de vital importancia responder a la pregunta de investigación de este proyecto de investigación ¿Existen diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de Meropenem, Cefepime y Cefoperazona/Sulbactam en

pacientes con neoplasias hematológicas y (NFPQ), comparada con la farmacocinética clásicamente reportada en la literatura de pacientes sanos?. Ya que existen muy pocos estudios de este tipo a nivel mundial y sólo uno en nuestro país, en pacientes con neoplasias hematológicas y (NFPQ), se estaría contribuyendo a generación de nuevo conocimiento sobre el tema suministrando datos clínicos sobre pacientes con las características epidemiológicas propias locales de una de las principales moléculas antibióticas betalactámicas utilizadas en el tratamiento empírico de primera línea de los pacientes con neoplasias hematológicas (NFPQ), lo que permitiría a los clínicos realizar ajustes en la dosificación y administración de dichos medicamentos para garantizar niveles séricos adecuados en este grupo particular de pacientes y disminuir las tasas de fracasos terapéuticos, lo que repercutiría en la disminución de costos de tratamiento y aumento de la eficacia clínica que redundaría en bienestar de los pacientes, convirtiéndose además en modelo de actuación en otras instituciones dentro y fuera del país que posean características similares a las del INC.

## OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GENERAL

1. Describir el comportamiento de los parámetros farmacocinéticos: vida media, Cmáx, Cmin, volumen de distribución, el área bajo la curva, el Clearance, Tmáx, Cavg, de Meropenem, Cefepime y Cefoperazona/Sulbactam, en pacientes con neoplasias hematológicas y (NFPQ) en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá en el periodo de 1 año.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Estimar los parámetros farmacocinéticos: vida media, Cmáx, Cmin, volumen de distribución, el área bajo la curva, el Clearance, Tmáx, Cavg de Meropenem, Cefepime y Cefoperazona/Sulbactam antibióticos betalactámicos utilizado para el tratamiento de la (NFPQ).
2. Comparar el modelo teórico farmacocinético PK con el modelo encontrado según las concentraciones séricas medidas del antibiótico estudiado.

### 2.3 OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Mantener y fortalecer una línea de investigación para el estudio del comportamiento de los parámetros farmacocinéticos de los diferentes antibióticos utilizados para el tratamiento de la (NFPQ) en los pacientes con neoplasias hematológicas en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá.

2. Desarrollar a través de los datos obtenidos en este estudio, una segunda fase de este proyecto que incluya el comportamiento farmacodinámico de estos antibióticos en pacientes con neoplasias hematológicas y (NFPQ) en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá teniendo como base las muestras recolectada y depositadas en la seroteca creada a partir de este estudio.

3. Crear la primer seroteca del país de pacientes con neoplasias hematológicas (NFPQ) en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá en adecuada custodia del Laboratorio de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Colombia sede Bogotá, que podrá ser utilizado en el futuro para la realización de múltiples trabajos de investigación.

# 1. Capítulo 1: Marco teórico

Por lo menos la mitad de los pacientes neutropénicos que desarrollan fiebre tienen infección establecida u oculta y por lo menos la quinta parte de los pacientes con recuento de neutrófilos menores a 100 células/$mm^3$ tienen bacteriemia [5].

**Epidemiología**

Los patrones epidemiológicos de las infecciones bacterianas en los pacientes con neutropenia presentan cambios periódicos y están influenciados por los siguientes factores [8]:

1. La severidad y la duración de la neutropenia
2. La naturaleza e intensidad de la terapia antineoplásica
3. Factores relacionados con el huésped
4. La presión selectiva creada por el uso de antibióticos profilácticos o terapia antibiótica empírica
5. El uso de catéteres centrales y otros dispositivos médicos externos
6. Factores ambientales y geográficos
7. Duración de la estancia hospitalaria

En la década de los 50 el *Staphylococcus aureus* era el responsable de la mayor parte de las infecciones en pacientes neutropénicos. En las décadas de los 60 y 70 la mayor parte de las infecciones eran debidas predominantemente a bacilos Gram negativos, especialmente *P. aeruginosa, K. pneumoniae y E. coli* [10] las cuales se asociaban a elevada mortalidad (> 50%) de no ser tratadas dentro de las primeras 48 horas, estos hallazgos llevaron a la utilización de la terapia empírica lo cual ha causado una dramática disminución en la tasa de mortalidad de los pacientes neutropénicos con cáncer [11]. En las décadas de los 80´ y 90´ se presentó un nuevo cambio que causó que en la mayoría de centros aproximadamente el 70% de los aislamientos en sangre fueran cocos Gram positivos [12]. Sin embargo, aunque los gérmenes Gram positivos causaban bacteriemia más frecuentemente que los Gram negativos, se encontró predominancia de estos últimos en la mayoría de los otros sitios de infección. Adicionalmente se duplicó la frecuencia de infecciones polimicrobianas desde 1970, encontrándose responsables del 23-31% de las infecciones bacterianas [13].

En el 2003 en el Instituto Nacional de Cancerología se vigilaron 128 pacientes con diagnóstico de neutropenia y fiebre que recibieron antibióticos. El 38% fueron niños. Se obtuvieron 83 cultivos potencialmente invasivos de 45 pacientes (35%), correspondiendo a cocos

Gram-positivos (52%), bacilos Gram-negativos (36%) y levaduras y micelios (12%). *Staphylococcus aureus* fue el germen más frecuente, seguido de *E. coli*, *S. epidermidis, E. faecalis* y *K. pneumoniae*. Se aislaron especies de *Streptococcus* en el 9% de los casos [14].

En el Hospital San Vicente de Paul de Medellín se 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 neutropenia febril en 96 pacientes de los cuales se obtuvo aislamiento microbiológico en el 51% de los casos de los cuales el 59% eran bacilos Gram negativos y los cocos Gram positivos el 32% [15].

En el 2007 se registraron 214 episodios de neutropenia febril en el Instituto Nacional de Cancerología de los cuales se aisló micro organismo en 43.5%, la mayoría de los aislamientos provenían de sangre (75%), predominaron los bacilos Gram negativos (58%), los cocos Gram positivos fueron el 36%, los hongos fueron el 6% de los aislamientos [16].

En las décadas de los 80 y 90 la mortalidad de los pacientes con neutropenia febril se encontraba entre 26 al 39% [8,17,18] sin embargo en los últimos años se ha reportado disminución hasta el 7% en lo cual muy probablemente la terapia empírica con antibióticos de amplio espectro ha tenido un papel importante [17].

**Cambios farmacocinéticos en los pacientes críticamente enfermos**

En los pacientes con sepsis, trauma, hipoalbuminemia, nutrición parenteral, líquidos endovenosos, insuficiencia cardiaca, quemados o con acumulación compartimental de líquidos se ha descrito un aumento en los volúmenes de distribución de los medicamentos. En pacientes con fases tardías de quemaduras, leucemia aguda y la fase hiperdinámica de la sepsis se ha reportado aumento en la depuración de medicamentos. En pacientes con insuficiencia renal y los mayores de 75 años se ha encontrado disminución de la depuración [17].

Las variaciones que ocurren en el líquido extracelular y/o en la función renal o hepática son los mecanismos fisiopatológicos más frecuentes y relevantes que pueden afectar la disposición de los medicamentos en los pacientes críticamente enfermos.

Los antibióticos hidrofílicos (B-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 [19].

**Farmacocinética 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 > MIC). los estudios *in vitro* sugieren que el tiempo sobre la MIC se debe mantener por el 50% del intervalo entre dosis para las penicilinas, 60-70% para las cefalosporinas y 40% para los carbapenems [20]. Lo cual se puede lograr mejor usando dosificación más frecuente, infusiones prolongadas o continuas [5].

**Meropenem**

Meropenem es un antibiótico semisintético de la familia de los carbapenems con alta actividad frente a la mayoría de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. También posee actividad contra especies de bacterias nutricionalmente exigentes, y anaerobios. Por lo tanto, meropenem se usa comúnmente en terapias empíricas de infecciones severas.

El meropenem es estable ante la dehidropeptidasa renal humana y a diferencia del imipenem no necesita la administración conjunta de un inhibidor de esta enzima como la cilastatina. Es un carbapenem de administración exclusiva por vía intravenosa, a través de la que se administra en bolos o en infusión. Su farmacocinética es lineal en el rango de dosis comprendido entre 250 mg y 2 g y la Cmax y el AUC alcanzados aumentan con el incremento de las dosis. La Cmax alcanzada tras la administración de 500 mg y 1 g, en bolo intravenoso de cinco minutos en voluntarios sanos fue de 52 y 112 mg/L, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas alcanzadas una hora después de la administración de 1 g en bolo, en cinco minutos o en infusión de 30 minutos, fueron similares. [21, 22].

Meropenem alcanza un volumen de distribución en el estado de equilibrio de 12,5 y 20,7 L en voluntarios sanos, lo que expresa su distribución en una amplia variedad de tejidos y fluidos, incluido el líquido intersticial. Tras la administración de una dosis única intravenosa en bolo de 500 mg o 1 g, los valores medios de la Cmax fueron 0,54-6,39 mg/L en el tracto respiratorio; 2,01-14,6 mg/L en tejido

intraabdominal y 0,5-12,6 µg/g en la piel y estructuras cutáneas. La unión a proteínas es baja (<20%). [22].

La mayor parte de la dosis administrada vía intravenosa no se metaboliza y el 70% de la misma se excreta de forma inalterada, en la orina en un periodo de 12 horas. Por consiguiente, la excreción es predominantemente urinaria, a través de filtración glomerular y secreción tubular. La eliminación se realiza de forma rápida y más del 80% de la dosis se elimina en 3 horas, aumentando al 95% en las ocho horas post-administración. El aclaramiento corporal total es de 188-328 mL/min y el aclaramiento renal de 139-252 mL/min. Se ha observado una disminución del aclaramiento corporal total con dosis elevadas. Meropenem no se acumula en plasma u orina tras la administración de dosis repetidas (500 mg /8 h o 1 g/6 h)[21]. La vida media de eliminación es aproximadamente una hora [21,22].

Los estudios realizados con carbapenémicos en modelos animales infectados sugieren que, para alcanzar la máxima actividad bactericida, el porcentaje T>CMI debe situarse próximo al 40%. Esta cifra, para conseguir un efecto bacteriostático, es decir, que no se aprecien cambios en la densidad del recuento bacteriano después de 24 horas de tratamiento, se estima en el 20%. El valor reducido del porcentaje T>CMI en el caso de los carbapenémicos puede ser debido a su efecto post-antibiótico frente a las bacterias gramnegativas [20-22].

Existen múltiples estudios de farmacocinética que sostienen que el uso de meropenem 500 mg cada 6 horas en pacientes con una función renal normal, es comparable a la administración de 1 g cada 8 horas, al alcanzarse cifras de T>CMI similares. [23]

Pocos estudios se han publicado en paciente con neutropenia febril, uno de ellos es un estudio publicado en Suecia por Nyhlen y colaboradores en pacientes con neutropenia 1g de Meropenem administrado cada 8 horas mostró un aumento en el volumen de distribución promedio que fue de 16.2 Litros comparado con adultos jóvenes sanos 11,7L/kg y 13.2 L/kg pacientes adultos mayores de 67 años sanos, también mostró un incremento en la depuración 9L/h/1,73m2SC comparado con adultos jóvenes sanos 8,22 L/h/1,73m2SC y 5,2 L/h/1,73m2SC en pacientes adultos mayores de 67 años y una vida media similar a los pacientes adultos jóvenes (0,9h y 0,81h respectivamente) pero menor con respecto a en pacientes adultos mayores de 67 años que en promedio tienen una vida media de 1.3h. [24]

**Cefepime**

Cefepime es una cefalosporina de cuarta generación con un espectro de actividad antibacteriana más amplio que el de las cefalosporinas de tercera generación e incluye *Pseudomonas aeruginosa*. Otra ventaja que aporta este antibiótico es la estabilidad frente a la hidrólisis por muchas de las β−lactamasas plasmídicas y cromosómicas, y la escasa capacidad de inducir β−lactamasas de tipo I, lo cual sugiere que puede ser útil en el tratamiento de infecciones resistentes a otras cefalosporinas. [25]

Estructuralmente Cefepime presenta muchas similitudes con las cefalosporinas de tercera generación. Sin embargo la inclusión de un amonio cuaternario con el grupo N-metil pirrolidina en posición 3 confiere a la Cefepime un carácter zwitterion que permite diferenciarla del resto de las cefalosporinas y que le proporciona una gran capacidad de atravesar los canales porínicos de las bacterias Gram negativas, alcanzando altas concentraciones en el espacio periplásmico y potenciando de esta manera su actividad antibacteriana. [25]

Cefepime presenta una farmacocinética lineal. La Cmax tras la infusión endovenosa es 126-193 mg/L después de la administración endovenosa de una dosis de 2 g.

Cefepime se distribuye ampliamente en la mayoría de los tejidos y fluidos corporales. Las concentraciones más frecuentes en tejido/fluido tras la administración de una dosis intravenosa de 2 g son 24 mg/Kg para el tejido de la mucosa bronquial (ratio tisular/plasmático 0,6), 5,7 mg/L para el líquido peritoneal (ratio tisular/plasmático 0,66) y de 4,8 mg/Kg para el tejido prostático (ratio tisular/plasmático 0,43). El volumen de distribución en el estado de equilibrio estacionario varía entre 13 y 22 litros y la unión a proteínas plasmáticas oscila entre 16-19%. [26]

Cefepime se metaboliza en menos de un 1%. El resto del fármaco se elimina a través de la vía renal mediante filtración glomerular (aclaramiento renal 1,44 mL/min/Kg). Su semivida de eliminación (t1/2) es de aproximadamente 2 horas. [26,27]

En la escasa publicación en relación con los parámetros farmacocinéticos en pacientes neutropénicos Navas y colaboradores evaluó Cefepime entre otros beta-Lactámicos administrado 2g cada 12 horas y encontró que las concentraciones séricas son inadecuadas y peligrosamente bajas lo que predispone y explicaría el fracaso terapéutico. [28]

**Cefoperazona/Sulbactam**

La Cefoperazona es una cefalosporina de tercera generación, que actúa contra microorganismos sensibles durante su etapa de multiplicación activa, gracias a que inhibe la biosíntesis de los mucopéptidos de la pared celular. El Sulbactam no posee ninguna actividad antibacteriana útil, excepto contra *Neisseriaceae y Acinetobacter*. [29]

La combinación Sulbactam/Cefoperazona es eficaz contra todos los microorganismos sensibles a la Cefoperazona. Por otra parte, la actividad sinergística (una reducción de hasta cuatro veces las concentraciones inhibitorias mínimas de la combinación versus la obtenida para cada uno de los componentes) permite su eficacia contra una amplia variedad de microorganismos. [29]

Aproximadamente el 84% de la dosis del Sulbactam y 25% de la dosis de la Cefoperazona administradas con el producto Sulbactam/Cefoperazona se excretan por el riñón. La mayor parte de la dosis restante de Cefoperzona se excreta en la bilis. Después de la administración de Sulbactam/Cefoperazona, la vida media promedio del Sulbactam es de aproximadamente 1 hora, en tanto que la de la Cefoperazona es 1.7 horas. Se ha demostrado que las concentraciones séricas son proporcionales a la dosis administrada. [29]

El pico promedio de las concentraciones de Sulbactam y Cefoperazona después de la administración de 2 gramos de Sulbactam/Cefoperazona (1 g Sulbactam, 1 g de Cefoperazona) intravenosamente en un periodo de 5 minutos fue de 130.2 y 236.8 mcg/ml respectivamente. Esto refleja el gran volumen de distribución para Sulbactam (Vd = 18.0 27.6 L) comparado con Cefoperazona (Vd = 10.2 11.3 L). [30]

Tanto el Sulbactam como la Cefoperazona se distribuyen bien dentro de una variedad de tejidos y fluidos, entre los cuales se incluyen bilis, vesícula biliar, piel, apéndice, trompas de Falopio, ovario, útero, y otros. [30]

En la literatura no se encuentran publicados estudios del comportamiento farmacocinético de Cefoperazona/Sulbactam en pacientes neutropénicos hasta la fecha actual se presume que podría tener variaciones similares a las reportadas en otros betalactámicos y que teniendo en cuenta que se utiliza en el INC es muy importante conocer cuáles son los parámetros farmacocinéticos en este grupo de pacientes.

# 2. Capítulo 2: Metodología

**Diseño del estudio:**

**GENERALIDADES**: Se trata de un estudio abierto, no aleatorizado, descriptivo, prospectivo, observacional, secuencial que se realizará de conformidad con las normas de Buenas Prácticas Clínicas con el fin de evaluar la farmacocinética de algunos de los antibióticos más utilizado en el Instituto Nacional de Cancerología(Meropenem, Cefepime y Cefoperazona/Sulbactam) para el tratamiento de pacientes con neoplasia hematológica y NFPQ.

Se evaluará la concentración sérica en estado estacionario de la dosificación de Meropenem, Cefepime y Cefoperazona/Sulbactam formulada por los médicos tratantes y administrada a los pacientes con diagnóstico neoplasia hematológica y NFPQ con el propósito de obtener información detallada acerca de la farmacocinética de cada uno de estos antimicrobianos.

En estos pacientes está previsto extraer muestras de sangre para determinar la concentración plasmática en estado estacionario de Meropenem, Cefepime y Cefoperazona/Sulbactam, esto es, una vez los niveles de antibiótico se encuentren en estado estacionario, es decir a las 10 vidas medias de las tres moléculas a estudio (24 horas posterior al inicio del tratamiento antibiótico, considerando que la vida media de Meropenem es de 1 hora, de Cefepime 2 horas y la de Cefoperazona/ Sulbactam 1,7 horas). Las 6 muestras de sangre de (6 ml cada una) se tomarán, en la dosis correspondiente, pasadas las 24 horas de la primera dosis del antibiótico, en los siguientes tiempos, una vez finalizada la administración en bolo de 10 minutos: a los 5 minutos, a los 30 minutos, a los 90 minutos, a las 3 horas, a las 5 horas posteriores a la dosis IV del antibiótico a estudio y 10 minutos antes de la aplicación de la siguiente dosis correspondiente.

El conocimiento de los parámetros farmacocinéticos, calculados in vitro, de muestras de sangre de pacientes en tratamiento con cada uno de los antibióticos en estudio, se podrá comparar con el modelo teórico que evalúa el comportamiento de los medicamentos en función del tiempo.

**Duración de la participación de los sujetos:** La participación, de cada uno de los sujetos que ingresen al estudio, tendrá una duración aproximada de 24 horas.

**Duración del estudio:** El estudio tendrá una duración aproximada de 12 meses desde el inicio hasta la finalización completa (desde que el primer sujeto firme el consentimiento informado hasta que se mantenga contacto con el último sujeto).

**Tamaño de la muestra:** La determinación del tamaño de la muestra se basa en los cálculos realizados para estudios como este y en la experiencia previa con piperacilina/tazobactam [(2)]. Los resultados de estudios ya finalizados con poblaciones similares demuestran que el cálculo de los parámetros farmacocinéticos se pueden realizar con al menos 10 sujetos evaluables, por esta razón se prevé incorporar un mínimo de 15 sujetos por molécula a estudio (total de 45 pacientes) en la fase experimental. Además del suero de 15 pacientes adicionales para la fase de calibración. Para un total de 60 pacientes durante todo el estudio.

**Hipótesis operativas**:

**Hipótesis alternativa o del grupo de investigación:** Los pacientes con neoplasias hematológicas con neutropenia febril presentan variaciones en el volumen extracelular que pueden afectar las concentraciones de los antibióticos hidrofílicos como es el caso de los betalactámicos tales como Meropenem, Cefepime y Cefoperazona/Sulbactam.

**Hipótesis nula:** Los pacientes con neoplasias hematológicas con neutropenia febril presentan variaciones en el volumen extracelular que no afectan las concentraciones de los antibióticos hidrofílicos como es el caso de betalactámicos tales como Meropenem, Cefepime y Cefoperazona/Sulbactam.

**Definición de sujetos de estudio:**

Se incluirá una serie de pacientes con neoplasia hematológica y neutropenia Febril post quimioterapia, a los que se haya iniciado manejo antibiótico, para el evento de neutropenia febril con Meropenem (2g IV en bolo de 10 minutos cada 8h) ó Cefepime (2g IV en bolo de 10 minutos cada 8h) y con Cefoperazona/Sulbactam (1g/500mg IV en bolo de 10 minutos cada 8h), a dosis anti-*Pseudomonas*, en el servicio de

hematología, del Instituto Nacional de Cancerología, reclutados durante un periodo de 12 meses, a partir de la fecha de aprobación del estudio.

| Población de Estudio o Muestra | Años del Proyecto: 1 año | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Metas: 60 Pacientes en Total | | | | |
| | Trimestre 1 | Trimestre 2 | Trimestre 3 | Trimestre 4 | Total |
| Calibración: 15 Pacientes | 15 Pacientes | | | | 15 Pacientes |
| Cefepime: 15 Pacientes | 5 Pacientes | 5 Pacientes | 5 Pacientes | | 15 Pacientes |
| Cefoperzona/Sulbactam: 15 Pacientes | 5 Pacientes | 5 Pacientes | 5 Pacientes | | 15 Pacientes |
| Meropenem: 15 Pacientes | 5 Pacientes | 5 Pacientes | 5 Pacientes | | 15 Pacientes |
| | | | | **Total** | 60 Pacientes |

**Criterios de inclusión: Criterios de inclusión:** Serán seleccionados para participar en este estudio adultos con:

- Diagnóstico de neoplasia hematológica confirmada de novo o en tratamiento de mantenimiento o en recaída que presenten neutropenia febril postquimioterapia y reciban tratamiento con Meropenem o Cefepime o Cefoperazona/Sulbactam.
- Los sujetos deben estar dispuestos a dar su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio y ser capaces de hacerlo. Podrá otorgar el consentimiento informado por escrito en nombre del sujeto el representante legal de todo sujeto que no esté en capacidad de hacerlo por sí mismo
- Los sujetos deben tener o ser mayores de 18 años, pueden ser hombres o mujeres de cualquier raza

**Diagnóstico**

- Neutropenia febril definida como el recuento absoluto de neutrófilos menor de 1.000 o que se prevea será menor de 1.000 en los próximos 3 a 5 días por efecto de la quimioterapia en quien se compruebe fiebre de 38ºC por una hora o única toma de temperatura mayor de 38,3ªC, secundaria a:
- Quimioterapia antineoplásica intensiva o convencional de inducción, de mantenimiento o de rescate como tratamiento de neoplasia hematológica de diagnóstico confirmada.
- Quimioterapia de reinducción, consolidación o rescate como tratamiento de neoplasia hematológica en recaída.
- Las mujeres en edad fértil deben tener una prueba de embarazo que sea negativa.

- **Presentación comercial y dosis del antibiótico (**Meropenem, Cefepime y Cefoperazona/Sulbactam**):** Para los objetivos que persigue este estudio se utilizará la presentación comercial de Meropenem, Cefepime y Cefoperazona/Sulbactam disponibles en el Instituto Nacional de Cancerología y **se verificará que los sujetos a incluir reciban antibiótico que sea de la misma marca y del mismo lote. Una vez aprobado el proyecto y previo al inicio de la recolección de los paciente se solicitará a Farmacia que el lote de medicamentos a utilizar sea el mismo.** La dosis para el evento de neutropenia febril será de Meropenem (2g IV en bolo de 10 minutos cada 8h) ó Cefepime (2g IV en bolo de 10 minutos cada 8h) y con Cefoperazona/Sulbactam (1g/500mg IV en bolode 10 minutos cada 8h), será las formulada por el médico tratante y administrada por el personal de enfermería responsable según protocolo unificado de dilución y administración de antibióticos endovenosos.

**Criterios de exclusión**

1 Insuficiencia renal aguda [3]
   - Creatinina al ingreso, superior a 1,3 mg/dl
   - Elevación de la creatinina igual o superior a 0,3 mg/dl con respecto a la basal
   - Elevación de 1,5 veces la creatinina basal (incremento de 50 %)
2 Disminución del gasto urinario a menos de 0,5 mg/kg por hora por más de 8 horas
3 Enfermedad Renal crónica Estadíos III IV y V es decir TFG menores a 60ml/min/1.73m2 de superficie corporal.
4 Insuficiencia hepática aguda o crónica documentada
5 Comorbilidades mayores además de su neoplasia de base.
6 Diabetes Mellitus descompensada.
7 Insuficiencia cardíaca congestiva estadíos B,C y D
8 Hipotiroidismo mal controlado y/o mixedema
9 Terapia antibiótica combinada esto es:
   - Meropenem ó Cefepime ó Cefoperazona/Sulbactam con aminoglucósido

- Meropenem ó Cefepime ó Cefoperazona/Sulbactam con glucopéptido

10 Infección del torrente sanguíneo polimicrobiana
11 Pacientes embarazadas.

**Criterios de evaluación**

Para la evaluación de los parámetros farmacocinéticos de Meropenem, Cefepime y Cefoperazona/Sulbactam, se utilizarán datos sobre la concentración plasmática en función del tiempo determinadas mediante un método validado de difusión en gel utilizado en el estudio previo con piperacilina/tazobactam. [31]

Los parámetros a calcular son:

- Cmin: Concentración mínima de Meropenem, Cefepime y Cefoperazona/Sulbactam antes de que el sujeto reciba la dosis endovenosa el día especificado en el protocolo
- Cmáx: Concentración plasmática máxima observada
- Tmáx: Tiempo de Concentración plasmática máxima observada
- ABC: Área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo
- T1/2: Vida media
- Vd: Volumen de distribución
- Cavg: ABC/intervalo de administración
- Cl: Depuración corporal total

**Descripción de las intervenciones**

**Toma de muestras:**

- Fase de calibración: Se tomará 1(una) muestra de sangre de 6 mL a cada uno de los 15 pacientes participantes en esta fase del estudio. De los estándares USP (United States Pharmacopoeia) se prepara una solución de la mezcla de meropenem, cefepime y cefoperazona/sulbactam que contenga una alícuota conocida de cada uno de los antibióticos. Para el análisis de las muestras del producto comercial, cada muestra se diluye en balón aforado de 100 ml con agua destilada. Las soluciones fraccionadas se conservan a -70°C. Para el bioensayo las soluciones estándar y del producto comercial se diluyen a concentraciones de 100, 50, 25, 12.5 y 6.25 µg/ml. En cajas de Petri desechables de 100*25 mm se coloca una capa de 5 ml de agar Antibiótico No 1. (MERCK) fundido y se deja solidificar. Luego se coloca una segunda capa de 5 ml de agar Antibiótico No. 1 fundido e inoculado con esporas de *B. subtilis* ATCC 6633 y se deja solidificar. Sobre la capa de agar inoculado se coloca la plantilla de pozuelos, la cual tiene seis

pozuelos para las muestras y uno central para el vehículo. En cada pozuelo se adicionan 100 µl de las soluciones a estudiar. Se deja en pre-difusión por 30 minutos y se incuban las cajas a 35 °C el tiempo requerido. Luego se miden los halos de inhibición formados con un calibrador (Digital Electronic Caliper WVR). Para evaluar el contenido de meropenem, cefepime y cefoperazona/sulbactam en las muestras de suero se debe ajustar la cantidad de suero a emplear de tal manera que la respuesta obtenida quede dentro del rango de la curva de calibración. [31]

- Fase de realización del estudio: En estos pacientes está previsto extraer 6 muestras seriadas de sangre para determinar la concentración plasmática en estado estacionario de Meropenem, Cefepime y Cefoperazona/Sulbactam, esto es, una vez los niveles de antibiótico se encuentren en estado estacionario, es decir a las 10 vidas medias de las tres moléculas a estudio (24 horas posterior al inicio del tratamiento antibiótico, considerando que la vida media de Meropenem es de 1 hora, de Cefepime 2 horas y la de Cefoperazona/ Sulbactam 1,7 horas). Las 6 muestras de sangre de (6ml cada una) se tomarán en los siguientes tiempos, una vez finalizada la administración en bolo de la dosis correspondiente: a los 5 minutos, a los 30 minutos, a los 90 minutos, a las 3 horas, a las 5 horas posteriores a la dosis IV del antibiótico a estudio y 10 minutos antes de la aplicación de la siguiente dosis correspondiente. El (la) auxiliar de investigación estará encargado de verificar que los horarios de administración del antibiótico sean los adecuados. Cada muestra de sangre de 6mL se centrifugará y posteriormente se congelará hasta el momento del transporte y se conservará con el fin de realizar estudios posteriores en la seroteca que estará bajo la custodia del Laboratorio de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Colombia.

| **Antibiótico** | **Dosis** | **Tiempo de recolección de muestras posterior al inicio del tratamiento antibiótico** | **Tiempo Muestra N°1** | **Tiempo Muestra N°2** | **Tiempo Muestra N°3** | **Tiempo Muestra N°4** | **Tiempo Muestra N°5** | **Tiempo Muestra N°6** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Meropenem** | 2g IV en Bolo de 10 minutos Cada 8/horas | Tomar la primera muestra una vez cumplidas al menos 24 horas después del inicio del tratamiento antibiótico. | 5 minutos posterior a la finalización de la dosis IV correspondiente pasadas al menos 24 horas del inicio del tratamiento antibiótico. | 30 minutos posterior a la finalización de la dosis IV | 90 minutos posterior a la finalización de la dosis IV | 3 horas posterior a la finalización de la dosis IV | 5 horas posterior a la finalización de la dosis IV | 10 minutos antes de la siguiente dosis correspondiente |
| **Cefepime** | 1g IV en Bolo en Bolo de | Tomar la primera muestra una | 5 minutos posterior a la finalización de | 30 minutos posterior a | 90 minutos posterior a | 3 horas posterior a la | 5 horas posterior a la | 10 minutos antes de la siguiente dosis |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 10 minutos Cada 8/horas | vez cumplidas al menos 24 horas después del inicio del tratamiento antibiótico. | la dosis IV correspondiente pasadas al menos 24 horas del inicio del tratamiento antibiótico. | la finalización de la dosis IV | la finalización de la dosis IV | finalización de la dosis IV | finalización de la dosis IV | correspondiente |
| **Cefoperazona/ Sulbactam** | 1g/500mg IV en Bolo en Bolo de 10 minutos Cada 8/horas | Tomar la primera muestra una vez cumplidas al menos 24 horas después del inicio del tratamiento antibiótico. | 5 minutos posterior a la finalización de la dosis IV correspondiente pasadas al menos 24 horas del inicio del tratamiento antibiótico. | 30 minutos posterior a la finalización de la dosis IV | 90 minutos posterior a la finalización de la dosis IV | 3 horas posterior a la finalización de la dosis IV | 5 horas posterior a la finalización de la dosis IV | 10 minutos antes de la siguiente dosis correspondiente |

**Procedimientos**

El diagrama de flujo del estudio que aparece en el anexo 1 resume los procedimientos del estudio programados. A continuación se describe cada procedimiento por separado.

Con el fin de minimizar la variabilidad de las evaluaciones es preferible que sea siempre la misma persona la que realice los mismos tipos de evaluaciones de todos los sujetos que se ingresen al estudio.

**Explicación sobre el estudio y obtención del consentimiento informado por escrito**

El investigador o el auxiliar de investigación que se designe y que esté debidamente cualificado, debe explicar el estudio al sujeto, responder todas sus preguntas y obtener el consentimiento informado por escrito antes de realizar cualquier procedimiento relacionado con el estudio.

**Recolección de datos:**

Se diligenciará un formulario en el cual se consignarán los datos clínicos de ingreso y seguimiento de los pacientes

**Evaluación del estado funcional según la escala de ECOG**

El investigador o el auxiliar de investigación que se designe y que esté debidamente cualificado, evaluará el estado funcional mediante la escala de ECOG (Anexo 6).

**Evaluación de los criterios de inclusión y de exclusión**

El investigador o el auxiliar de investigación que se designe y que esté debidamente cualificado, debe evaluar los criterios de inclusión y de exclusión a fin de confirmar si el sujeto es apto para participar en el estudio

**Comprobación de la enfermedad neoplásica de base y de la neutropenia febril**

El investigador o el auxiliar de investigación que se designe y que esté debidamente cualificado, debe obtener la información acerca de la enfermedad hematológica de base y de la condición de neutropenia febril. Esta información debe quedar consignada como parte de la historia clínica del sujeto.

**Repaso de los antecedentes farmacológicos**

Repaso de los medicamentos previos que haya tomado el sujeto y del período de reposo terapéutico de cada uno. Se revisará la historia farmacológica del paciente tanto ambulatoria como hospitalaria y se tomarán los datos de historia clínica consignados en el sistema SAP (Software de Sistema, Aplicaciones y Productos a nivel empresarial utilizado actualmente en el Instituto Nacional de Cancerología como apoyo en el manejo de la información) o la historia clínica manual en caso de no haber luz.

**Registro de los medicamentos concomitantes**

Se revisará en el sistema SAP la formulación de los medicamentos concomitantes, se interrogará a los pacientes adicionalmente acerca de otros medicamentos que no se encuentren consignados en la historia, incluyendo los productos naturales y los datos se registrarán en el formulario de cada sujeto que ingrese al estudio.

**4.5.8. Registro de talla, peso corporal, proteínas totales, albúmina y creatinina.**

Estos datos se tomarán del sistema SAP y se registrarán en el formulario

**Muestras de sangre para determinar la concentración plasmática de Meropenem, Cefepime ó Cefoperazona Sulbactam, durante la fase de tratamiento endovenoso De acuerdo al marco teórico**

- Deben extraerse muestras de sangre (aproximadamente 6 mL) para determinar la concentración plasmática de Meropenem, Cefepime y

Cefoperazona/Sulbactam: una vez se encuentren en estado estacionario, es decir a las 10 vidas medias; que para las tres moléculas a estudio es de 24 horas posterior al inicio del tratamiento antibiótico debido a que la vida media del Meropenem es de 1 hora, la de Cefepime 2 horas y la de Cefoperazona/ Sulbactam 1,7 horas.

- 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.

- Las muestras se deben extraer del brazo contrario en el cual se administre las dosis de Meropenem o Cefepime o Cefoperazona/Sulbactam.

- Una vez se hayan tomado las muestras estas serán llevadas al Laboratorio del Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá, para la medición de niveles mediante la prueba de difusión en agar gel. (Anexo 9)

**Análisis farmacocinético**

Se determinarán los siguientes parámetros farmacocinéticos: Cmin, Cmáx, Tmáx, ABC, T1/2, Vd, Cavg y depuración corporal total de Meropenem, Cefepime ó Cefoperazona/Sulbactam. a partir de las muestras plasmáticas tomadas en estado estacionario.

**Plan de análisis**

Con base en los resultados del diámetro de cada uno de los halos de inhibición como se explica en el Anexo 7 se halla el logaritmo de los valores de concentración plasmática de Meropenem, Cefepime y Cefoperazona/Sulbactam contra tiempo de administración, de tal manera mediante método de inspección visual se determinará el modelo compartimental más apropiado para calcular y analizar los parámetros farmacocinéticos medidos en cada uno de los antibióticos. De forma independiente se realizarán los cálculos teóricos del comportamiento farmacocinético de Meropenem, Cefepime y Cefoperazona/Sulbactam con base en los datos de cada paciente para hacer la correlación con los datos encontrados según los niveles séricos. Se compararán dichos resultados con un modelo teórico realizado en el programa Microsoft Excel y se incluirán los

datos en una base de datos de dicho programal, posteriormente se realizará un análisis estadístico descriptivo con el módulo de farmacocinética del software Stata 11.1 y se discutirán e interpretarán los resultados.

## CONDUCCIÓN DEL ESTUDIO

### Sitio de investigación

Servicio de Hematología, del Instituto Nacional de Cancerología. Empresa social del Estado.

Laboratorio Clínico del Instituto Nacional de Cancerología, Empresa Social del Estado.

Laboratorio del Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, de la Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá

### Manejo de sustancias o especímenes biológicos

La toma de la muestra se hará cumpliendo los protocolos institucionales de lavado de manos, uso de implementos de bioseguridad para el trabajador de la salud y aplicación del protocolo de asepsia en el sitio anatómico de la toma de la muestra de sangre. Una vez tomada la muestra de sangre se llevará al laboratorio clínico del INC, para centrifugarla y embalarla según la norma colombiana NTC 3969, en caso de aislamiento microbiológico se realizará repique del microorganismo en medio de cultivo para cosecha mediante el método de cultivo masivo en el laboratorio de microbiología el laboratorio del Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia, el cual se mantendrá congelado. El transporte de la muestra se hará según las recomendaciones del decreto 229 de 1995, se utilizará el medio terrestre por parte del monitor designado al proyecto en nevera dispuesta para tal fin y se entregará la muestra al auxiliar de laboratorio del Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá. Los sueros y los aislamientos microbiológicos serán almacenados sistemáticamente y cada vial tendrá rotulado las iniciales datos de identificación del paciente, la fecha de toma y el número consecutivo de cada paciente en el laboratorio de Microbiología del Departamento de Farmacia de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Colombia para crear la primera seroteca en Colombia de pacientes neutropénicos.

### Archivo de datos y sistematización

Se creará una base de datos en Excel que quedará en el computador de la oficina de Infectología del Instituto Nacional de Cancerología con los datos de

los pacientes que ingresen al estudio e igualmente quedarán archivados en físico en carpeta AZ tanto los formatos de consentimiento informado como los de seguimiento diligenciados por el monitor(a) manteniéndose la confidencialidad de la información disponible tan solo para una nueva investigación por parte de la investigadora principal.

**Consideraciones éticas**

El estudio debe realizarse de acuerdo con las normas de Buenas Prácticas Clínicas (BPC). Antes de dar comienzo al estudio en el Instituto Nacional de Cancerología, ESE, de Bogotá (Colombia), el estudio, el protocolo, el consentimiento informado y otros documentos del estudio deben ser aprobados por el Comité de ética e Investigaciones Institucional.

Cuando corresponda, el Comité de ética e Investigaciones Institucional también deberá aprobar las enmiendas al protocolo antes de su ejecución. La aprobación del Comité de ética e Investigaciones Institucional debe obtenerse por escrito y el documento debe identificar de manera clara el estudio, los documentos revisados. (Incluido el consentimiento informado) y la fecha de revisión. Solo se podrá poner en ejecución el protocolo (o la enmienda), firmar los consentimientos informados y utilizar los documentos relativos al estudio después de que se hayan obtenido todas las aprobaciones necesarias.

Antes de realizar cualquier procedimiento relacionado con el estudio, es preciso entregar una descripción del estudio por escrito a cada posible sujeto, explicarle detalladamente el protocolo y obtener su consentimiento informado por escrito.

El documento que debe firmar el sujeto para otorgar su consentimiento informado debe estar redactado en español y en los términos que el sujeto puede comprender. El sujeto, o el representante legal del sujeto, debe otorgar su consentimiento por escrito para participar en el estudio.

El formulario de consentimiento firmado y fechado por el sujeto debe quedar en poder del investigador principal como parte de los registros del estudio

De acuerdo al artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 expedida por el Ministerio de Salud la investigación propuesta pertenece a la categoría de investigación con riesgo mínimo, y respeta los derechos del paciente participante en la misma. Un integrante del grupo Investigador informará al paciente de los objetivos del estudio, los riesgos para el paciente, y los beneficios que percibirá de su participación en el mismo y solicitará su

consentimiento para participar en el estudio. Si el paciente concede su consentimiento se le solicitará firmar el formato mostrado en el anexo 2.

**Seguridad**

La información clínica que se registre de los pacientes que acepten participar en el estudio, será confidencial y sólo será utilizada para interpretar los resultados de las pruebas realizadas; para este fin se asignará un número consecutivo

**Consideraciones ambientales**

Se aclaró que los residuos biosanitarios generados de la toma y análisis de las muestras, serán segregados y tratados de acuerdo a la normatividad vigente y en el sitio correspondiente. (INC para la toma de muestras, Laboratorio de Farmacia de la Facultad de Ciencias para el procesamiento y análisis de las muestras).

**Confidencialidad**

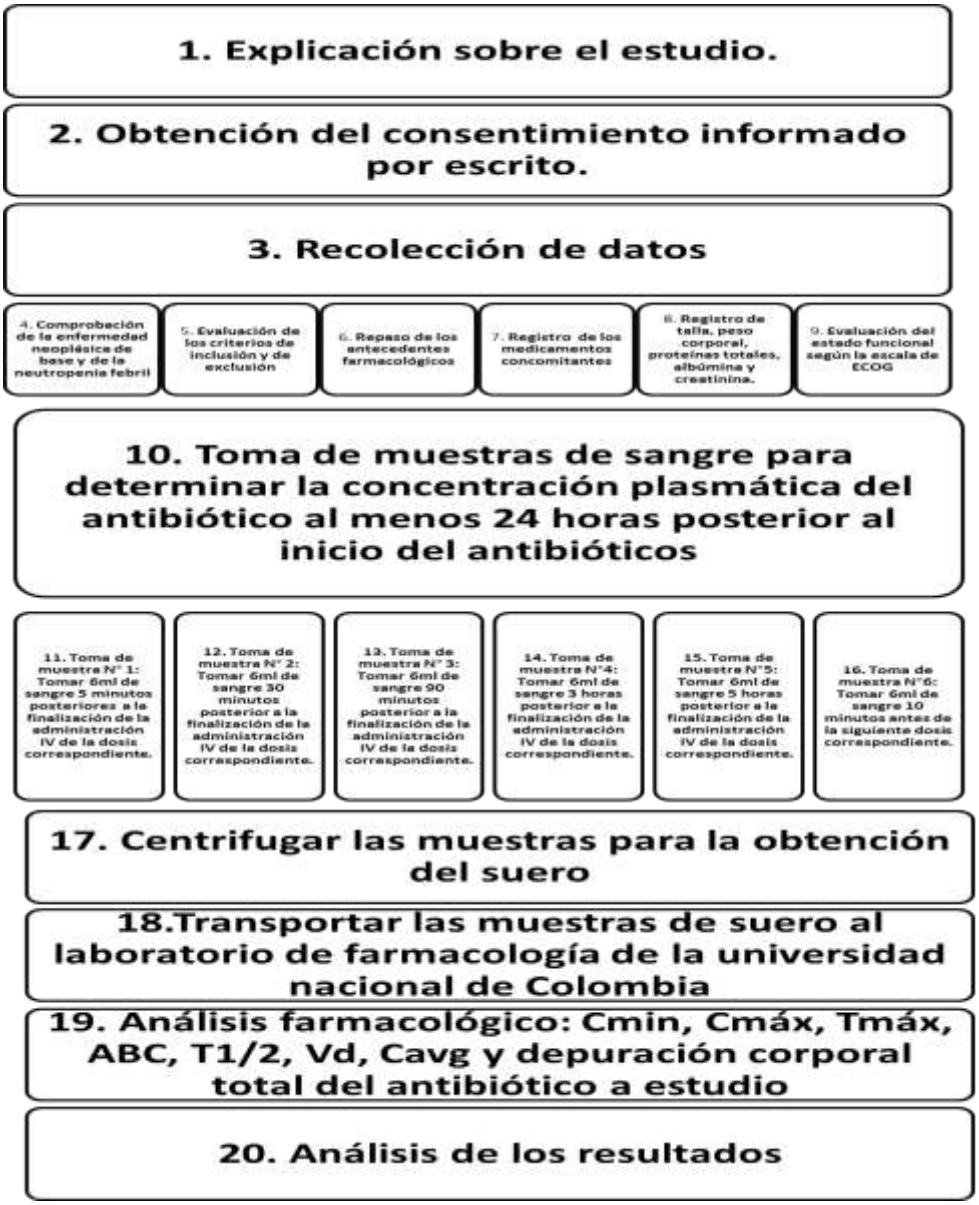
La confidencialidad del protocolo de investigación se hará de acuerdo a las recomendaciones y normas que el Comité de ética del INC tiene diseñadas para tal fin.

Como se mencionó en apartado anterior la información recolectada, el análisis de los datos y los resultados del estudio estarán bajo la custodia de la investigadora principal en el computador y en físico bajo llave en la Oficina de Infectología, del Instituto Nacional de Cancerología. Igualmente el manejo que se le dará a la información será única y exclusivamente con fines de publicación en una revista de interés científico y en congresos médicos.

**Aseguramiento y control de la calidad**

Teniendo en cuenta que este proyecto de investigación será realizado por un grupo de investigadores pertenecientes unos al INC, otros a la Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá y otros con vinculación con las dos instituciones, el aseguramiento y control de calidad del proyecto de investigación estarán cubiertos por el sistema de monitoría de investigación institucional.

# Figuras y Anexos.



# Anexo 1. Formatos de consentimiento informado

**Consentimiento informado**

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

Iniciales __ __ __ Número Secuencial __ __ __

**INFORMACION PARA EL PACIENTE**

Descripción del 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.

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.

Para la realización del presente estudio autorizo al personal médico y paramédico de la Universidad Nacional del 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.**

### 2.1 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 representa un riesgo 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.

### 2.2 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.

**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.

### 2.3 Personas a contactar

En caso de dudas 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 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 télefono 334111 ext 5558; 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 Firma del (a) paciente
(Impresión digital si no sabe escribir)

Fecha: Día _____ Mes _____ Año _____ Hora _____

_____ _____

Nombre del (a) testigo 1 Firma del (a) testigo

Fecha: Día _____ Mes _____ Año _____ Hora _____

_____ _____

Dirección Relación con paciente

_____ _____

Nombre del (a) testigo 2 Firma del (a) testigo

Fecha: Día _____ Mes _____ Año _____. Hora _____

_____ _____

Dirección Relación con paciente

_____ _____

Nombre de la persona que administra el consentimiento Iniciales

Fecha: Día _____ Mes _____ Año _____. Hora _____

Información Oficina de Infectología, Instituto Nacional de Cancerología, Tel: 3341111, Extensión 5558

**Formulario de consentimiento informado para pacientes a incluir en el estudio Cefoperazona/Sulbactam**

Iniciales __ __ __ Número Secuencial __ __ __

**INFORMACION PARA EL PACIENTE**

Descripción del 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 Socia del Estado, Bogotá

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

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

### 2.4 Procedimientos del estudio

Para la realización del presente estudio autorizo al personal médico y paramédico de la Universidad Nacional del Colombia y al Instituto Nacional de Cancerología para la toma de 6 muestras de sangre de 6 mL cada una. 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 Microbiología de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Colombia en donde se procesarán.

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.

### 2.5 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 Cefoperazona/Sulbactam 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 retirarme de éste 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.

### 2.6 Personas a contactar

En caso de dudas 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 estará disponible 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 télefono 334111 ext 5558 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 Firma del (a) paciente

(Impresión digital si no sabe escribir)

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

Iniciales __ __ __ Número Secuencial __ __ __

_____ _____

Nombre del (a) testigo 2 Firma del (a) testigo

Fecha: Día _____ Mes _____ Año _____. Hora _____

_____ _____

Dirección y teléfono Relación con paciente

_____ _____

Nombre de la persona que administra el consentimiento Iniciales

Fecha: Día _____ Mes _____ Año _____. Hora _____

Información Oficina de Infectología, Instituto Nacional de Cancerología, Tel: 3341111, Extensión 5558

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

Iniciales __ __ __ Número Secuencial __ __ __

**INFORMACION PARA EL PACIENTE**

Descripción del 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 Socia del Estado, Bogotá

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

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

### 2.7 Procedimientos del estudio

Para la realización del presente estudio autorizo al personal médico y paramédico de la Universidad Nacional del Colombia y al Instituto Nacional de Cancerología para la toma de 6 muestras de sangre de 6 mL cada una. 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 Microbiología de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Colombia en donde se procesarán.

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.

### 2.8 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 Meropenem 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 retirarme de éste 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.

### 2.9 Personas a contactar

En caso de dudas 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 estará disponible 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 télefono 334111 ext 5558 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 Firma del (a) paciente

(Impresión digital si no sabe escribir)

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

_____ _____

Nombre del (a) testigo 2 Firma del (a) testigo

Fecha: Día _____ Mes _____ Año _____. Hora _____

_____ _____

Dirección y teléfono Relación con paciente

_____ _____

Nombre de la persona que administra el consentimiento Iniciales

Fecha: Día _____ Mes _____ Año _____. Hora _____

Información Oficina de Infectología, Instituto Nacional de Cancerología, Tel: 3341111, Extensión 5558

**Formulario de consentimiento informado para pacientes a incluir en el estudio – Cefepime**

Iniciales __ __ __ Número Secuencial __ __ __

**INFORMACION PARA EL PACIENTE**

Descripción del 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 Socia del Estado, Bogotá

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

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

### 2.10 Procedimientos del estudio

Para la realización del presente estudio autorizo al personal médico y paramédico de la Universidad Nacional del Colombia y al Instituto Nacional de Cancerología para la toma de 6 muestras de sangre de 6 mL cada una. 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 Microbiología de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Colombia en donde se procesarán.

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.

### 2.11 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 retirarme de éste 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.

### 2.12 Personas a contactar

En caso de dudas 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 estará disponible 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 télefono 334111 ext 5558 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 Firma del (a) paciente

(Impresión digital si no sabe escribir)

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

_____ _____

Nombre del (a) testigo 2 Firma del (a) testigo

Fecha: Día _____ Mes _____ Año _____. Hora _____

_____ _____

Dirección y teléfono Relación con paciente

_____ _____

Nombre de la persona que administra el consentimiento Iniciales

Fecha: Día _____ Mes _____ Año _____. Hora _____

Información Oficina de Infectología, Instituto Nacional de Cancerología, Tel: 3341111, Extensión 5558

**Consentimiento informado para uso futuro de muestras clínicas**

Iniciales __ __ __ Número Secuencial __ __ __

**INFORMACION PARA EL PACIENTE**

Descripción del 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.

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.

Para la realización del presente estudio autorizo al personal médico y paramédico de la Universidad Nacional del Colombia y al Instituto Nacional de Cancerología a conservar y utilizar en investigaciones futuras afines las muestras de sangre recolectadas durante el desarrollo del estudio y las cepas de microorganismos aislados durante el episodio de neutropenia febril postquimioterapia a estudio.

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

### 2.13 Procedimientos del estudio

Para la realización del presente estudio autorizo al personal médico y paramédico de la Universidad Nacional del Colombia y al Instituto Nacional de Cancerología para la toma de 6 muestras de sangre de 6 mL cada una. 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.

Iniciales __ __ __ Número Secuencial __ __ __

Para la realización del presente estudio autorizo al personal médico y paramédico de la Universidad Nacional del Colombia y al Instituto Nacional de Cancerología a conservar en una seroteca a cargo del Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia y

utilizar en investigaciones futuras afines, las muestras de sangre recolectadas durante el desarrollo del estudio y las cepas de microorganismos aislados durante el episodio de neutropenia febril postquimioterapia a estudio.

### 2.14 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.

**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.

### 2.15 Personas a contactar

En caso de dudas 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 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 télefono 334111 ext 5558; 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 Relación con paciente

Iniciales __ __ __ Número Secuencial __ __ __

_____ _____

Nombre del (a) testigo 2 Firma del (a) testigo

Fecha: Día _____ Mes _____ Año _____. Hora _____

_____ _____

Dirección Relación con paciente

_____ _____

Nombre de la persona que administra el consentimiento Iniciales

Fecha: Día _____ Mes _____ Año _____. Hora _____

Información Oficina de Infectología, Instituto Nacional de Cancerología, Tel: 3341111, Extensión 5558

## Anexo 2. Formatos de chequeo, recolección de datos y manuales de diligenciamiento

Formato N° 1: Lista de chequeo para la inclusión de pacientes con neoplasias hematológicas y NFPQ al estudio.

Módulo I: Datos generales.

1. **Formulario No: __-__ __**
2. **Iniciales (NNA):__ __ __**
3. **Nombre completo: _____**
4. **RA: __ __ __ __ __**
5. **CC: _____**
6. **Fecha de nacimiento (dd-mmm-aaaa)** _____
7. **Lugar de nacimiento:** _____
8. **Dirección y ciudad domicilio:** _____
9. **Teléfono:** _____
10. **Nombre contacto familiar:** _____
11. **Teléfono contacto familiar:** _____

Módulo II: Criterios de inclusión.

| N° | Criterio | Si | No |
|---|---|---|---|
| 12 | **Edad mayor o igual a 18 años cumplidos.** | | |
| 13 | **Neoplasia hematológica confirmada de novo o en tratamiento de mantenimiento o en recaída.** | | |
| 14 | **Quimioterapia antineoplásica intensiva o convencional de inducción, de mantenimiento o de rescate como tratamiento de neoplasia hematológica de diagnóstico confirmada o quimioterapia de reinducción, consolidación o rescate como tratamiento de neoplasia hematológica en recaída.** | | |
| 15 | **Recuento absoluto de neutrófilos menor de 1.000 cel/µl o que se prevea será menor de 1.000 cel/µl en los próximos 3 a 5 días por efecto de la quimioterapia.** | | |
| 16 | **Fiebre comprobada temperatura de 38ºC por una hora o única toma de temperatura mayor de 38,3°C; concomitantemente con recuento absoluto de neutrófilos menor de 1.000 cel/µl o que se prevea será menor de 1.000 cel/µl en los próximos 3 a 5 días por efecto de la quimioterapia.** | | |
| 17 | **Mujer en edad fértil con una prueba de embarazo negativa.** | | |
| 18 | **Tratamiento antibiótico con Meropenem, Cefepime ó Cefoperazona/Sulbactam empírico o dirigido para el episodio actual de Neutropenia febril postquimioterapia.** | | |

Módulo III: Criterios de exclusión.

| N° | Criterio | Si | No |
|---|---|---|---|
| 19 | **Creatinina al ingreso, superior a 1,3 mg/dl** | | |
| 20 | **Elevación de la creatinina igual o superior a 0,3 mg/dl con respecto a la basal.** | | |
| 21 | **Elevación de 1,5 veces la creatinina basal (incremento** | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | **de 50 %)** | | |
| 22 | **Disminución del gasto urinario a menos de 0,5 mg/kg por hora por más de 8 horas.** | | |
| 23 | **Enfermedad Renal crónica Estadíos III IV y V es decir TFG menores a 60ml/min/1.73m2 de superficie corporal.** | | |
| 24 | Insuficiencia hepática aguda o crónica documentada. | | |
| 25 | Diabetes Mellitus descompensada. | | |
| 26 | Insuficiencia cardíaca congestiva estadíos B,C y D. | | |
| 27 | Hipotiroidismo mal controlado y/o mixedema. | | |
| 28 | Terapia antibiótica combinada esto es:<br>– Meropenem ó Cefepime ó Cefoperazona/Sulbactam con aminoglucósido<br>– Meropenem ó Cefepime ó Cefoperazona/Sulbactam con glucopéptido | | |
| 29 | Infección del torrente sanguíneo polimicrobiana | | |
| 30 | Escala ECOG 3,4 ó 5 | | |

_____ ___ ___ ___

31. Nombre de la persona que diligencia el formulario 32. Iniciales

33. Fecha: __ __/__ __ __/__ __ __ __ 34. Hora militar (00:00-23:59): __ __:__ __

Instructivo para el diligenciamiento del formato N°1 de Lista de chequeo para la inclusión de pacientes con neoplasias hematológicas y NFPQ al estudio.

Universidad Nacional de Colombia.

Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.

Los siguientes datos se tomarán según lo manifestado por el paciente y el registro que figura en la historia clínica del SAP, correspondiente a la fecha del evento en el cual el paciente ingresa al estudio**.**

**Módulo I: Datos generales**

1. **Número consecutivo del paciente (Formulario Número): Diligenciar la numeración de forma consecutiva, en el orden de recolección por parte de los investigadores. De la siguiente manera:**

- **Formato de recolección de datos de Fase de calibración: Utilizar Prefijo 1 seguido por el número consecutivo del paciente del número 01 al número 15, separados por un guión. Ejemplo 1-01, 1-02, 1-03 etc.**
- **Formato de recolección de datos de Meropenem: Utilizar Prefijo 2 seguido por el número consecutivo del paciente del número 01 al número 15, separados por un guión. Ejemplo 2-01, 2-02, 2-03 etc.**
- **Formato de recolección de datos de Cefepime: Utilizar Prefijo 3 seguido por el número consecutivo del paciente del número 01 al número 15, separados por un guión. Ejemplo 3-01, 3-02, 3-03 etc.**
- **Formato de recolección de datos de Cefoperzona sulbactam: Utilizar Prefijo 4 seguido por el número consecutivo del paciente del número 01 al número 15, separados por un guión. Ejemplo 4-01, 4-02, 4-03 etc.**

2. **Iniciales del paciente: Diligenciar las iniciales del primer nombre y los dos apellidos del paciente. De no tener segundo apellido diligenciar con un guion (-).**

3. **Nombre completo del paciente: Corresponde al primer y segundo nombre si tiene apellido materno y paterno si tiene del paciente. Registrado en SAP administrativo.**

4. **RA: Corresponde al código institucional de identificación asignado para cada paciente en el INC. Registrado en SAP administrativo.**

5. **Cédula de Ciudadanía: Corresponde al número del documento de identidad para el caso de los sujetos mayores de 18 años la cédula de ciudadanía expedida por la Registraduría Nacional de Colombia. Registrado en SAP administrativo.**

6. **Dirección y ciudad de domicilio: Nomenclatura oficial del sitio de residencia del paciente y nombre de la ciudad o municipio de residencia del paciente. Registrado en SAP administrativo.**

7. **Teléfono del Paciente: Número telefónico fijo o local del paciente registrado en SAP administrativo.**

8. **Nombre contacto familiar: Corresponde al primer y segundo nombre si tiene apellido materno y paterno si tiene del paciente. Registrado en SAP administrativo.**

9. **Teléfono del Contacto familiar: Número telefónico fijo o local del contacto familiar del paciente registrado en SAP administrativo.**

**10.** Fecha de nacimiento: Corresponde a la fecha de nacimiento registrada en la cédula de ciudadanía en el formato [día (dos dígitos)/Mes (tres primeras letras del mes)/ año (cuatro dígitos)]. Ejemplo: 01/Ene/2014.

**11.** Lugar de Nacimiento: Nombre de la ciudad o municipio del país en que nació del paciente.

MODULO I. Criterios de Inclusión.

12-18. **Marque con una X en la casilla SI cuando el paciente cumple el criterio. Marque con una X en la casilla NO cuando el paciente no cumple el criterio**

Módulo II: Criterios de exclusión.

19-30. **Marque con una X en la casilla SI cuando el paciente cumple el criterio. Marque con una X en la casilla NO cuando el paciente no cumple el criterio**

**31**. Nombre completo de la persona que diligencia el formato de recolección: Colocar Nombres y apellidos completos.

**32.** Iniciales de quien diligencia: Diligenciar las iniciales del primer nombre y los dos apellidos del paciente. De no tener segundo apellido diligenciar con un guion (-).

**33.** Fecha de diligenciamiento del formato de recolección. Fecha en el formato [día (dos dígitos)/Mes (tres primeras letras del mes)/ año (cuatro dígitos)]. Ejemplo: 01/Ene/2014. Del día que se diligencia el formato.

**34.** Hora de diligenciamiento del formato: unidad de tiempo en horas y minutos según el formato militar de 24 horas (hh:mm) (00:00-23:59).

**"INCLUYA AL ESTUDIO ÚNICAMENTE A LOS PACIENTES QUE CUMPLAN TODOS LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN (X EN TODAS LAS CASILLAS SI) Y QUE NO TENGAN NINGÚN CRITERIO DE EXCLUSIÓN (X EN TODAS LAS CASILLAS NO)"**

**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° 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: ① Hombre. ② 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: ① SI. ② NO.

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 medula ósea: ① SI. ② NO.
29. Fecha del Trasplante de medula 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): _____

**Instructivo para el diligenciamiento del formato N°2 de recolección de datos de la fase de calibración para la descripción del 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**

**Universidad Nacional de Colombia.**
**Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.**

**Los siguientes datos se tomarán del registro que figura en la historia clínica del SAP, correspondiente a la fecha del evento en el cual el paciente ingresa al estudio.**

**MODULO I**. **Información general**

**1.** Número consecutivo del paciente (Formulario Número): Diligenciar la numeración de forma consecutiva, en el orden de recolección por parte de los investigadores. De la siguiente manera:

- Formato de recolección de datos de Fase de calibración: Utilizar Prefijo 1 seguido por el número consecutivo del paciente del número 01 al número 15, separados por un guión. Ejemplo: 1-01, 1-02, 1-03 etc.

**2.** Iniciales del paciente: Diligenciar las iniciales del primer nombre y los dos apellidos del paciente. De no tener segundo apellido diligenciar con un guion (-).

**3.** RA: Corresponde al código institucional de identificación asignado para cada paciente en el INC.

**4.** Cédula de Ciudadanía: Corresponde al número del documento de identidad para el caso de los sujetos mayores de 18 años la cédula de ciudadanía expedida por la Registraduría Nacional de Colombia.

**5.** Edad: Corresponde al número de años cumplidos al momento de la valoración. Siempre debe ser mayor de 18 años teniendo en cuenta los criterios de inclusión del estudio.

**6.** Sexo: Seleccione 1. hombre o 2. mujer teniendo en cuenta el registro institucional.

**7.** Fecha de nacimiento: Corresponde a la fecha de nacimiento registrada en la cédula de ciudadanía en el formato [día (dos dígitos)/Mes (tres primeras letras del mes)/ año (cuatro dígitos)]. Ejemplo: 01/Ene/2014.

**8.** Fecha de ingreso: Corresponde a la fecha en el que el paciente ingresa a la institución por un episodio de hospitalización en el servicio de hematología en donde presenta el evento de NFPQ en el formato [día (dos dígitos)/Mes (tres primeras letras del mes)/ año (cuatro dígitos)]. Ejemplo: 01/Ene/2014.

**9.** Régimen seguridad social: Seleccione 1. Contributivo, 2. Subsidiado, 3. Particular, 4. Régimen Especial, 5. Vinculado, 6. Sin información; de acuerdo a los datos proporcionados en los datos administrativos del sistema SAP.

**MODULO II. Información Clínica General**

**10.** Peso en Kg: Valor en Kilogramos del peso del paciente al ingreso a la institución. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP donde presenta el evento de NFPQ a estudio.

**11.** Talla en cm: Valor en centímetros de la talla del paciente. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP donde presenta el evento de NFPQ a estudio.

**12.** Creatinina sérica: Valor en mg/dl de la concentración de creatinina en suero del paciente. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP donde presenta el evento de NFPQ a estudio.

**13.** Albúmina sérica: Valor en g/dl de la concentración de albúmina en suero del paciente. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP donde presenta el evento de NFPQ a estudio.

**14.** Proteínas séricas: Valor en g/dl de la concentración de proteínas en suero del paciente. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP donde presenta el evento de NFPQ a estudio.

**15.** Fecha de inicio neutropenia (día 0): Fecha en el formato [día (dos dígitos)/Mes (tres primeras letras del mes)/ año (cuatro dígitos)]. Ejemplo: 01/Ene/2014. Del día que el paciente presentó por primera vez un recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 Leucocitos/μL. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP donde presenta el evento de NFPQ a estudio.

**16.** Fecha de aparición del episodio de fiebre: Fecha en el formato [día (dos dígitos)/Mes (tres primeras letras del mes)/ año (cuatro dígitos)]. Ejemplo: 01/Ene/2014. Del día que el paciente presentó por primera vez temperatura de 38°C por más de una hora o un episodio de toma de T mayor a 38,3°C de forma aislada simultáneamente con un conteo absoluto de neutrófilos menor a 500 neutrófilos/μL. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP donde presenta el evento de NFPQ a estudio.

**17.** Número total de leucocitos en sangre: Recuento absoluto de leucocitos (Leucocitos/μL) al momento de presentar un recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 neutrófilos/μL. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP donde presenta el evento de NFPQ a estudio.

**18.** Número total de neutrófilos en el momento de aparición de la neutropenia: Recuento absoluto de leucocitos (neutrófilos/μL) al momento de presentar un recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 neutrófilos/μL. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP donde presenta el evento de NFPQ a estudio.

**19.** Uso de antibióticos en el mes previo al ingreso: Selecione: 1. Si el paciente recibió antibiótico en el último mes al ingreso ó 2. Si el paciente no recibió antibiótico en el último mes al ingreso; de acuerdo a los datos proporcionados por el paciente en la historia clínica o los datos administrativos del sistema SAP.

**20.** Cuál antibiótico: Nombre genérico de la o las moléculas antibióticas que el paciente consumió durante el mes previo al ingreso; de acuerdo a los datos proporcionados por el paciente en la historia clínica o los datos administrativos del sistema SAP.

**MÓDULO III. Datos Clínicos Oncológicos.**

**21.** Diagnóstico oncológico: Nombre completo del diagnóstico oncológico de base (Nombre de la neoplasia hematológica). De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP.

**22.** Tipo de neoplasia hematológica: seleccione 1. Linfoma 2. Leucemia Linfoide 3. Leucemia mieloide ó 4. Mieloma múltiple. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP.

**23.** Quimioterapia: Seleccione: 1. Si el paciente recibió quimioterapia 2. Si el paciente no recibió quimioterapia; de acuerdo a los datos proporcionados por el paciente en la historia clínica o los datos administrativos del sistema SAP.

**24.** Fecha de última quimioterapia: Fecha en el formato [día (dos dígitos)/Mes (tres primeras letras del mes)/ año (cuatro dígitos)]. Ejemplo: 01/Ene/2014. Del día que el paciente recibió por última vez medicamentos de quimioterapia antes de sufrir el episodio de NFPQ en estudio. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica del sistema SAP.

**25.** Nombre del esquema de quimioterapia: Nombre genérico de las moléculas de medicamentos que recibe en la quimioterapia responsable del episodio actual de NFPQ; de acuerdo a los datos proporcionados por el paciente en la historia clínica o los datos administrativos del sistema SAP.

**26.** Número del ciclo de quimioterapia: Número de ciclos de quimioterapia que el paciente ha recibido hasta la fecha de presentación del episodio de NFPQ en estudio; de acuerdo a los datos proporcionados por el paciente en la historia clínica o los datos administrativos del sistema SAP.

**27.** Radioterapia: Seleccione: 1. Si el paciente recibió radioterapia 2. Si el paciente no recibió radioterapia; de acuerdo a los datos proporcionados por el paciente en la historia clínica o los datos administrativos del sistema SAP.

**28.** Trasplante de médula ósea en este ingreso: 1. Si el paciente recibió trasplante de médula ósea 2. Si el paciente no recibió trasplante de médula ósea; de acuerdo a los datos proporcionados por el paciente en la historia clínica o los datos administrativos del sistema SAP.

**29.** Fecha de trasplante de médula ósea: Fecha en el formato [día (dos dígitos)/Mes (tres primeras letras del mes)/ año (cuatro dígitos)]. Ejemplo: 01/Ene/2014. Del

día que el paciente recibió trasplante de médula ósea antes de sufrir el episodio de NFPQ en estudio. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica del sistema SAP.

**30.** Observaciones: describa las aclaraciones pertinentes de los ítems que considera debe ampliarse información o la razón por la que no se encontraron datos en sistema SAP.

**31.** Nombre completo de la persona que diligencia el formato de recolección: Colocar Nombres y apellidos completos.

**32.** Diligenciar las iniciales del primer nombre y los dos apellidos de la persona que diligencia el formato. De no tener segundo apellido diligenciar con un guion (-).

**33.** Firma de quien diligencia.

**34.** Fecha de diligenciamiento del formato de recolección. Fecha en el formato [día (dos dígitos)/Mes (tres primeras letras del mes)/ año (cuatro dígitos)]. Ejemplo: 01/Ene/2014. Del día que se diligencia el formato.

**35.** Hora de diligenciamiento del formato: unidad de tiempo en horas y minutos según el formato militar de 24 horas (hh:mm) (00:00-23:59).

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

### Modulo I – Información general

1. Formulario N° __-__ __ 2. Iniciales del participante: __ ___ ___

3. RA __ __ __ __ __ 4. Cedula de ciudadanía: _____

5. Edad: _____ Años. 6. Sexo: ① Hombre. ② 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: ① SI. ② NO.

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 medula ósea: ① SI. ② NO.
29. Fecha del Trasplante de medula ósea: __ __/__ __ __/__ __ __ __

**Módulo IV - Información relacionada con la administración del antibiótico**

30. Tiempo 0 (Fecha y hora de la primera dosis del antibiótico): __ __/__ __ __/__ __ __ __ Hora militar (00:00-23:59): __ __ : __ __
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): __ __/__ __ __/__ __ __ __ Hora militar (00:00-23:59): __ __ : __ __
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.): __ __/__ __ __/__ __ __ __ Hora militar (00:00-23:59): __ __ : __ __
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): __ __/__ __ __/__ __ __ __ Hora militar (00:00-23:59): __ __ : __ __
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): __ __/__ __ __/__ __ __ __ Hora militar (00:00-23:59): __ __ : __ __
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): __ __/__ __ __/__ __ __ __ Hora militar (00:00-23:59): __ __ : __ __
36. Tiempo 6 (Fecha y hora de la sexta toma de la muestra, 10 minutos antes de la siguiente dosis): __ __/__ __ __/__ __ __ __ Hora militar (00:00-23:59): __ __ : __ __
37. Marca y nombre comercial del Meropenem: _____
38. Dosis de Meropenem: ____ g. 39. No. del lote y del vial administrado: _____
40. Líquido utilizado en la reconstitución del polvo: ① SSN ② DAD 5% ③Otro. Cuál?_____
41. El antibiótico se administró con el intervalo apropiado. ① SI. ② NO.

**42. Observaciones:**

_____
_____
_____
_____
____

_____ _____ _____ _____

43. Nombre de la persona que diligencia el formulario 44. Iniciales

_____

45. Firma de la persona que diligencia el formulario

46. Fecha: __ __/__ __ __/__ __ __ __ º47. Hora militar (00:00-23:59): __ __ : __ __

**Instructivo para el diligenciamiento del formato de recolección de datos de los formatos N° 3, 4 y 5 de pacientes con NFPQ en tratamiento con Meropenem, Cefepime ó Cefoperazona Sulbactam en el Instituto Nacional de Cancerología, Empresa Social del Estado, Bogotá**

**Universidad Nacional de Colombia.**
**Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.**

**Los siguientes datos se tomarán del registro que figura en la historia clínica del SAP, correspondiente a la fecha del evento en el cual el paciente ingresa al estudio.**

**MODULO I. Información general**

1. Número consecutivo del paciente (Formulario Número): Diligenciar la numeración de forma consecutiva, en el orden de recolección por parte de los investigadores. De la siguiente manera:
   - Formato de recolección de datos de Meropenem: Utilizar Prefijo 2 seguido por el número consecutivo del paciente del número 01 al número 15, separados por un guión. Ejemplo 2-01, 2-02, 2-03 etc.
   - Formato de recolección de datos de Cefepime: Utilizar Prefijo 3 seguido por el número consecutivo del paciente del número 01 al número 15, separados por un guión. Ejemplo 3-01, 3-02, 3-03 etc.
   - Formato de recolección de datos de Cefoperzona sulbactam: Utilizar Prefijo 4 seguido por el número consecutivo del paciente del número 01 al número 15, separados por un guión. Ejemplo 4-01, 4-02, 4-03 etc.
2. Iniciales del paciente: Diligenciar las iniciales del primer nombre y los dos apellidos del paciente. De no tener segundo apellido diligenciar con un guion (-).
3. RA: Corresponde al código institucional de identificación asignado para cada paciente en el INC.
4. Cédula de Ciudadanía: Corresponde al número del documento de identidad para el caso de los sujetos mayores de 18 años la cédula de ciudadanía expedida por la Registraduría Nacional de Colombia.
5. Edad: Corresponde al número de años cumplidos al momento de la valoración. Siempre debe ser mayor de 18 años teniendo en cuenta los criterios de inclusión del estudio.
6. Sexo: Seleccione 1. hombre o 2. mujer teniendo en cuenta el registro institucional.
7. Fecha de nacimiento: Corresponde a la fecha de nacimiento registrada en la cédula de ciudadanía en el formato [día (dos dígitos)/Mes (tres primeras letras del mes)/ año (cuatro dígitos)]. Ejemplo: 01/Ene/2014.

8. Fecha de ingreso: Corresponde a la fecha en el que el paciente ingresa a la institución por un episodio de hospitalización en el servicio de hematología en donde presenta el evento de NFPQ en el formato [día (dos dígitos)/Mes (tres primeras letras del mes)/ año (cuatro dígitos)]. Ejemplo: 01/Ene/2014.
9. Régimen seguridad social: Seleccione 1. Contributivo, 2. Subsidiado, 3. Particular, 4. Régimen Especial, 5. Vinculado, 6. Sin información; de acuerdo a los datos proporcionados en los datos administrativos del sistema SAP.

**MODULO II. Información Clínica General**

10. Peso en Kg: Valor en Kilogramos del peso del paciente al ingreso a la institución. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP donde presenta el evento de NFPQ a estudio.
11. Talla en cm: Valor en centímetros de la talla del paciente. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP donde presenta el evento de NFPQ a estudio.
12. Creatinina sérica: Valor en mg/dl de la concentración de creatinina en suero del paciente. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP donde presenta el evento de NFPQ a estudio.
13. Albúmina sérica: Valor en g/dl de la concentración de albúmina en suero del paciente. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP donde presenta el evento de NFPQ a estudio.
14. Proteínas séricas: Valor en g/dl de la concentración de proteínas en suero del paciente. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP donde presenta el evento de NFPQ a estudio.
15. Fecha de inicio neutropenia (día 0): Fecha en el formato [día (dos dígitos)/Mes (tres primeras letras del mes)/ año (cuatro dígitos)]. Ejemplo: 01/Ene/2014. Del día que el paciente presentó por primera vez un recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 Leucocitos/μL. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP donde presenta el evento de NFPQ a estudio.
16. Fecha de aparición del episodio de fiebre: Fecha en el formato [día (dos dígitos)/Mes (tres primeras letras del mes)/ año (cuatro dígitos)]. Ejemplo: 01/Ene/2014. Del día que el paciente presentó por primera vez temperatura de 38°C por más de una hora o un episodio de toma de T mayor a 38,3°C de forma aislada simultáneamente con un conteo absoluto de neutrófilos menor a 500 neutrófilos/μL. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP donde presenta el evento de NFPQ a estudio.
17. Número total de leucocitos en sangre: Recuento absoluto de leucocitos (Leucocitos/μL) al momento de presentar un recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 neutrófilos/μL. De acuerdo a los datos proporcionados por la

historia clínica al ingreso del sistema SAP donde presenta el evento de NFPQ a estudio.

18. Número total de neutrófilos en el momento de aparición de la neutropenia: Recuento absoluto de leucocitos (neutrófilos/μL) al momento de presentar un recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 neutrófilos/μL. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP donde presenta el evento de NFPQ a estudio.
19. Uso de antibióticos en el mes previo al ingreso: Selecione: 1. Si el paciente recibió antibiótico en el último mes al ingreso ó 2. Si el paciente no recibió antibiótico en el último mes al ingreso; de acuerdo a los datos proporcionados por el paciente en la historia clínica o los datos administrativos del sistema SAP.
20. Cuál antibiótico: Nombre genérico de la o las moléculas antibióticas que el paciente consumió durante el mes previo al ingreso; de acuerdo a los datos proporcionados por el paciente en la historia clínica o los datos administrativos del sistema SAP.

**MÓDULO III. Datos Clínicos Oncológicos.**

21. Diagnóstico oncológico: Nombre completo del diagnóstico oncológico de base (Nombre de la neoplasia hematológica). De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP.
22. Tipo de neoplasia hematológica: seleccione 1. Linfoma 2. Leucemia Linfoide 3. Leucemia mieloide ó 4. Mieloma múltiple. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP.
23. Quimioterapia: Seleccione: 1. Si el paciente recibió quimioterapia 2. Si el paciente no recibió quimioterapia; de acuerdo a los datos proporcionados por el paciente en la historia clínica o los datos administrativos del sistema SAP.
24. Fecha de última quimioterapia: Fecha en el formato [día (dos dígitos)/Mes (tres primeras letras del mes)/ año (cuatro dígitos)]. Ejemplo: 01/Ene/2014. Del día que el paciente recibió por última vez medicamentos de quimioterapia antes de sufrir el episodio de NFPQ en estudio. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica del sistema SAP.
25. Nombre del esquema de quimioterapia: Nombre genérico de las moléculas de medicamentos que recibe en la quimioterapia responsable del episodio actual de NFPQ; de acuerdo a los datos proporcionados por el paciente en la historia clínica o los datos administrativos del sistema SAP.
26. Número del ciclo de quimioterapia: Número de ciclos de quimioterapia que el paciente ha recibido hasta la fecha de presentación del episodio de NFPQ en estudio; de acuerdo a los datos proporcionados por el paciente en la historia clínica o los datos administrativos del sistema SAP.

27. Radioterapia: Seleccione: 1. Si el paciente recibió radioterapia 2. Si el paciente no recibió radioterapia; de acuerdo a los datos proporcionados por el paciente en la historia clínica o los datos administrativos del sistema SAP.

**28.** Trasplante de médula ósea en este ingreso: 1. Si el paciente recibió trasplante de médula ósea 2. Si el paciente no recibió trasplante de médula ósea; de acuerdo a los datos proporcionados por el paciente en la historia clínica o los datos administrativos del sistema SAP.

29. Fecha de trasplante de médula ósea: Fecha en el formato [día (dos dígitos)/Mes (tres primeras letras del mes)/ año (cuatro dígitos)]. Ejemplo: 01/Ene/2014. Del día que el paciente recibió trasplante de médula ósea antes de sufrir el episodio de NFPQ en estudio. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica del sistema SAP.

30. Tiempo 0: Fecha en formato[día (dos dígitos)/Mes (tres primeras letras del mes)/ año (cuatro dígitos)]. Ejemplo: 01/Ene/2014.y hora en formato militar (0-24 horas) del momento de primera dosis del antibiótico; de acuerdo a los datos proporcionados por el paciente en la historia clínica, la tarjeta de medicamentos del kárdex de enfermería o los datos administrativos del sistema SAP.

31. Tiempo 1: Fecha en formato día/ mes/ año y hora en formato militar de 24 horas (hh:mm) (00:00-23:59).de la primera toma de la muestra que deberá realizarse 5 minutos después de la dosis correspondiente una vez trascurridas 24 horas del inicio del tratamiento antibiótico.

32. Tiempo 2: Fecha en formato día/ mes/ año y hora en formato militar de 24 horas (hh:mm) (00:00-23:59). De la segunda toma de la muestra que deberá realizarse 30 minutos después de la dosis correspondiente una vez trascurridas 24 horas del inicio del tratamiento antibiótico.

33. Tiempo 3: Fecha en formato día/ mes/ año y hora en formato militar de 24 horas (hh:mm) (00:00-23:59). De la tercera toma de la muestra que deberá realizarse 90 minutos después de la dosis correspondiente una vez trascurridas 24 horas del inicio del tratamiento antibiótico.

34. Tiempo 4: Fecha en formato día/ mes/ año y hora en formato militar de 24 horas (hh:mm) (00:00-23:59). De la cuarta toma de la muestra que deberá realizarse 3 horas después de la dosis correspondiente una vez trascurridas 24 horas del inicio del tratamiento antibiótico.

35. Tiempo 5: Fecha en formato día/ mes/ año y hora en formato militar de 24 horas (hh:mm) (00:00-23:59). De la quinta toma de la muestra que deberá realizarse 5 horas después de la dosis correspondiente una vez trascurridas 24 horas del inicio del tratamiento antibiótico.

36. Tiempo 6: Fecha en formato día/ mes/ año y hora en formato militar de 24 horas (hh:mm) (00:00-23:59). De la sexta toma de la muestra que deberá realizarse 10 minutos de la siguiente dosis de antibiótico correspondiente.

37. Marca y nombre comercial del Meropenem, Cefepime ó Cefoperazona Sulbactam: Nombre de la marca comercial de la molécula antibiótica utilizada en el estudio.

38. Dosis del antibiótico: Posología del antibiótico del estudio, dosis en gramos de la molécula antibiótico en estudio administrada en bolo de 10 minutos y horario de administración.

39. No. del lote y del vial administrado: Corresponde al número serial del lote y el vial de producción de la molécula de estudio. Verificar en el envase del vial.

40. Líquido utilizado en la reconstitución del polvo. Seleccione 1. Solución salina normal 0,9% 2. Dextrosa en agua destilada al 5% 3. Otro y especifique cual.

41. El antibiótico se administró con el intervalo apropiado Seleccione 2. si no se administró el tratamiento antibiótico en la posología inicialmente propuesta, 1. si se administró el tratamiento antibiótico en la posología inicialmente propuesta; ; de acuerdo a los datos proporcionados por el paciente en la historia clínica, la tarjeta de medicamentos del kárdex de enfermería o los datos administrativos del sistema SAP.

42. Observaciones: describa las aclaraciones pertinentes de los ítems que considera debe ampliarse información o la razón por la que no se encontraron datos en sistema SAP.

43. Nombre completo de la persona que diligencia el formato de recolección: Colocar Nombres y apellidos completos.

44. Diligenciar las iniciales del primer nombre y los dos apellidos de la persona que diligencia el formato. De no tener segundo apellido diligenciar con un guion (-).

45. Firma de quien diligencia.

**46.** Fecha de diligenciamiento del formato de recolección. Fecha en el formato [día (dos dígitos)/Mes (tres primeras letras del mes)/ año (cuatro dígitos)]. Ejemplo: 01/Ene/2014. Del día que se diligencia el formato.

**47.** Hora de diligenciamiento del formato: unidad de tiempo en horas y minutos según el formato militar de 24 horas (hh:mm) (00:00-23:59).

**FORMATO N° 4. RECOLECCIÓN DE DATOS DE PACIENTES CON NFPQ EN TRATAMIENTO CON CEFEPIME.**

**Modulo I – Información general**

1. Formulario N° __-__ __ 2. Iniciales del participante: __ ___ ___

3. RA __ __ __ __ __ 4. Cedula de ciudadanía: _____

5. Edad: _____ Años. 6. Sexo: ① Hombre. ② 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: ① SI. ② NO.

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 medula ósea: ① SI. ② NO.
29. Fecha del Trasplante de medula ósea: __ __/__ __ __/__ __ __ __

**Módulo IV - Información relacionada con la administración del antibiótico**

30. Tiempo 0 (Fecha y hora de la primera dosis del antibiótico): __ __/__ __ __/__ __ __ __ Hora militar (00:00-23:59): __ __ : __ __
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): __ __/__ __ __/__ __ __ __ Hora militar (00:00-23:59): __ __ : __ __
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.): __ __/__ __ __/__ __ __ __ Hora militar (00:00-23:59): __ __ : __ __
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): __ __/__ __ __/__ __ __ __ Hora militar (00:00-23:59): __ __ : __ __
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): __ __/__ __ __/__ __ __ __ Hora militar (00:00-23:59): __ __ : __ __
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): __ __/__ __ __/__ __ __ __ Hora militar (00:00-23:59): __ __ : __ __
36. Tiempo 6 (Fecha y hora de la sexta toma de la muestra, 10 minutos antes de la siguiente dosis): __ __/__ __ __/__ __ __ __ Hora militar (00:00-23:59): __ __ : __ __
37. Marca y nombre comercial del Cefepime: _____
38. Dosis de Meropenem: ____ g. 39. No. del lote y del vial administrado: _____
40. Líquido utilizado en la reconstitución del polvo: ① SSN ② DAD 5% ③Otro. Cuál?_____
41. El antibiótico se administró con el intervalo apropiado. ① SI. ② NO.

**42. Observaciones:**

_____
_____
_____
_____
____

_____ _____ _____
_____

43. Nombre de la persona que diligencia el formulario 44. Iniciales

_____

45. Firma de la persona que diligencia el formulario

46. Fecha: __ __/__ __ __/__ __ __ __ 47. Hora militar (00:00-23:59): __ __ : __ __

**Instructivo para el diligenciamiento del formato de recolección de datos de los formatos N° 3, 4 y 5 de pacientes con NFPQ en tratamiento con Meropenem, Cefepime ó Cefoperazona Sulbactam en el Instituto Nacional de Cancerología, Empresa Social del Estado, Bogotá**

**Universidad Nacional de Colombia.**
**Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.**

**Los siguientes datos se tomarán del registro que figura en la historia clínica del SAP, correspondiente a la fecha del evento en el cual el paciente ingresa al estudio.**

**MODULO I. Información general**

1. Número consecutivo del paciente (Formulario Número): Diligenciar la numeración de forma consecutiva, en el orden de recolección por parte de los investigadores. De la siguiente manera:
   - Formato de recolección de datos de Meropenem: Utilizar Prefijo 2 seguido por el número consecutivo del paciente del número 01 al número 15, separados por un guión. Ejemplo 2-01, 2-02, 2-03 etc.
   - Formato de recolección de datos de Cefepime: Utilizar Prefijo 3 seguido por el número consecutivo del paciente del número 01 al número 15, separados por un guión. Ejemplo 3-01, 3-02, 3-03 etc.
   - Formato de recolección de datos de Cefoperzona sulbactam: Utilizar Prefijo 4 seguido por el número consecutivo del paciente del número 01 al número 15, separados por un guión. Ejemplo 4-01, 4-02, 4-03 etc.
2. Iniciales del paciente: Diligenciar las iniciales del primer nombre y los dos apellidos del paciente. De no tener segundo apellido diligenciar con un guion (-).
3. RA: Corresponde al código institucional de identificación asignado para cada paciente en el INC.
4. Cédula de Ciudadanía: Corresponde al número del documento de identidad para el caso de los sujetos mayores de 18 años la cédula de ciudadanía expedida por la Registraduría Nacional de Colombia.
5. Edad: Corresponde al número de años cumplidos al momento de la valoración. Siempre debe ser mayor de 18 años teniendo en cuenta los criterios de inclusión del estudio.

6. Sexo: Seleccione 1. hombre o 2. mujer teniendo en cuenta el registro institucional.
7. Fecha de nacimiento: Corresponde a la fecha de nacimiento registrada en la cédula de ciudadanía en el formato [día (dos dígitos)/Mes (tres primeras letras del mes)/ año (cuatro dígitos)]. Ejemplo: 01/Ene/2014.
8. Fecha de ingreso: Corresponde a la fecha en el que el paciente ingresa a la institución por un episodio de hospitalización en el servicio de hematología en donde presenta el evento de NFPQ en el formato [día (dos dígitos)/Mes (tres primeras letras del mes)/ año (cuatro dígitos)]. Ejemplo: 01/Ene/2014.
9. Régimen seguridad social: Seleccione 1. Contributivo, 2. Subsidiado, 3. Particular, 4. Régimen Especial, 5. Vinculado, 6. Sin información; de acuerdo a los datos proporcionados en los datos administrativos del sistema SAP.

**MODULO II. Información Clínica General**

10. Peso en Kg: Valor en Kilogramos del peso del paciente al ingreso a la institución. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP donde presenta el evento de NFPQ a estudio.
11. Talla en cm: Valor en centímetros de la talla del paciente. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP donde presenta el evento de NFPQ a estudio.
12. Creatinina sérica: Valor en mg/dl de la concentración de creatinina en suero del paciente. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP donde presenta el evento de NFPQ a estudio.
13. Albúmina sérica: Valor en g/dl de la concentración de albúmina en suero del paciente. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP donde presenta el evento de NFPQ a estudio.
14. Proteínas séricas: Valor en g/dl de la concentración de proteínas en suero del paciente. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP donde presenta el evento de NFPQ a estudio.
15. Fecha de inicio neutropenia (día 0): Fecha en el formato [día (dos dígitos)/Mes (tres primeras letras del mes)/ año (cuatro dígitos)]. Ejemplo: 01/Ene/2014. Del día que el paciente presentó por primera vez un recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 Leucocitos/$\mu$L. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP donde presenta el evento de NFPQ a estudio.
16. Fecha de aparición del episodio de fiebre: Fecha en el formato [día (dos dígitos)/Mes (tres primeras letras del mes)/ año (cuatro dígitos)]. Ejemplo: 01/Ene/2014. Del día que el paciente presentó por primera vez temperatura de 38°C por más de una hora o un episodio de toma de T mayor a 38,3°C de forma aislada simultáneamente con un conteo absoluto de neutrófilos menor a

500 neutrófilos/μL. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP donde presenta el evento de NFPQ a estudio.

17. Número total de leucocitos en sangre: Recuento absoluto de leucocitos (Leucocitos/μL) al momento de presentar un recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 neutrófilos/μL. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP donde presenta el evento de NFPQ a estudio.
18. Número total de neutrófilos en el momento de aparición de la neutropenia: Recuento absoluto de leucocitos (neutrófilos/μL) al momento de presentar un recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 neutrófilos/μL. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP donde presenta el evento de NFPQ a estudio.
19. Uso de antibióticos en el mes previo al ingreso: Selecione: 1. Si el paciente recibió antibiótico en el último mes al ingreso ó 2. Si el paciente no recibió antibiótico en el último mes al ingreso; de acuerdo a los datos proporcionados por el paciente en la historia clínica o los datos administrativos del sistema SAP.
20. Cuál antibiótico: Nombre genérico de la o las moléculas antibióticas que el paciente consumió durante el mes previo al ingreso; de acuerdo a los datos proporcionados por el paciente en la historia clínica o los datos administrativos del sistema SAP.

**MÓDULO III. Datos Clínicos Oncológicos.**

21. Diagnóstico oncológico: Nombre completo del diagnóstico oncológico de base (Nombre de la neoplasia hematológica). De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP.
22. Tipo de neoplasia hematológica: seleccione 1. Linfoma 2. Leucemia Linfoide 3. Leucemia mieloide ó 4. Mieloma múltiple. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP.
23. Quimioterapia: Seleccione: 1. Si el paciente recibió quimioterapia 2. Si el paciente no recibió quimioterapia; de acuerdo a los datos proporcionados por el paciente en la historia clínica o los datos administrativos del sistema SAP.
24. Fecha de última quimioterapia: Fecha en el formato [día (dos dígitos)/Mes (tres primeras letras del mes)/ año (cuatro dígitos)]. Ejemplo: 01/Ene/2014. Del día que el paciente recibió por última vez medicamentos de quimioterapia antes de sufrir el episodio de NFPQ en estudio. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica del sistema SAP.
25. Nombre del esquema de quimioterapia: Nombre genérico de las moléculas de medicamentos que recibe en la quimioterapia responsable del episodio actual de NFPQ; de acuerdo a los datos proporcionados por el paciente en la historia clínica o los datos administrativos del sistema SAP.

26. Número del ciclo de quimioterapia: Número de ciclos de quimioterapia que el paciente ha recibido hasta la fecha de presentación del episodio de NFPQ en estudio; de acuerdo a los datos proporcionados por el paciente en la historia clínica o los datos administrativos del sistema SAP.

27. Radioterapia: Seleccione: 1. Si el paciente recibió radioterapia 2. Si el paciente no recibió radioterapia; de acuerdo a los datos proporcionados por el paciente en la historia clínica o los datos administrativos del sistema SAP.

**28.** Trasplante de médula ósea en este ingreso: 1. Si el paciente recibió trasplante de médula ósea 2. Si el paciente no recibió trasplante de médula ósea; de acuerdo a los datos proporcionados por el paciente en la historia clínica o los datos administrativos del sistema SAP.

29. Fecha de trasplante de médula ósea: Fecha en el formato [día (dos dígitos)/Mes (tres primeras letras del mes)/ año (cuatro dígitos)]. Ejemplo: 01/Ene/2014. Del día que el paciente recibió trasplante de médula ósea antes de sufrir el episodio de NFPQ en estudio. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica del sistema SAP.

30. Tiempo 0: Fecha en formato[día (dos dígitos)/Mes (tres primeras letras del mes)/ año (cuatro dígitos)]. Ejemplo: 01/Ene/2014.y hora en formato militar (0-24 horas) del momento de primera dosis del antibiótico; de acuerdo a los datos proporcionados por el paciente en la historia clínica, la tarjeta de medicamentos del kárdex de enfermería o los datos administrativos del sistema SAP.

31. Tiempo 1: Fecha en formato día/ mes/ año y hora en formato militar de 24 horas (hh:mm) (00:00-23:59).de la primera toma de la muestra que deberá realizarse 5 minutos después de la dosis correspondiente una vez trascurridas 24 horas del inicio del tratamiento antibiótico.

32. Tiempo 2: Fecha en formato día/ mes/ año y hora en formato militar de 24 horas (hh:mm) (00:00-23:59). De la segunda toma de la muestra que deberá realizarse 30 minutos después de la dosis correspondiente una vez trascurridas 24 horas del inicio del tratamiento antibiótico.

33. Tiempo 3: Fecha en formato día/ mes/ año y hora en formato militar de 24 horas (hh:mm) (00:00-23:59). De la tercera toma de la muestra que deberá realizarse 90 minutos después de la dosis correspondiente una vez trascurridas 24 horas del inicio del tratamiento antibiótico.

34. Tiempo 4: Fecha en formato día/ mes/ año y hora en formato militar de 24 horas (hh:mm) (00:00-23:59). De la cuarta toma de la muestra que deberá realizarse 3 horas después de la dosis correspondiente una vez trascurridas 24 horas del inicio del tratamiento antibiótico.

35. Tiempo 5: Fecha en formato día/ mes/ año y hora en formato militar de 24 horas (hh:mm) (00:00-23:59). De la quinta toma de la muestra que deberá

realizarse 5 horas después de la dosis correspondiente una vez trascurridas 24 horas del inicio del tratamiento antibiótico.

36. Tiempo 6: Fecha en formato día/ mes/ año y hora en formato militar de 24 horas (hh:mm) (00:00-23:59). De la sexta toma de la muestra que deberá realizarse 10 minutos de la siguiente dosis de antibiótico correspondiente.

37. Marca y nombre comercial del Meropenem, Cefepime ó Cefoperazona Sulbactam: Nombre de la marca comercial de la molécula antibiótica utilizada en el estudio.

38. Dosis del antibiótico: Posología del antibiótico del estudio, dosis en gramos de la molécula antibiótico en estudio administrada en bolo de 10 minutos y horario de administración.

39. No. del lote y del vial administrado: Corresponde al número serial del lote y el vial de producción de la molécula de estudio. Verificar en el envase del vial.

40. Líquido utilizado en la reconstitución del polvo. Seleccione 1. Solución salina normal 0,9% 2. Dextrosa en agua destilada al 5% 3. Otro y especifique cual.

41. El antibiótico se administró con el intervalo apropiado Seleccione 2. si no se administró el tratamiento antibiótico en la posología inicialmente propuesta, 1. si se administró el tratamiento antibiótico en la posología inicialmente propuesta; ; de acuerdo a los datos proporcionados por el paciente en la historia clínica, la tarjeta de medicamentos del kárdex de enfermería o los datos administrativos del sistema SAP.

42. Observaciones: describa las aclaraciones pertinentes de los ítems que considera debe ampliarse información o la razón por la que no se encontraron datos en sistema SAP.

43. Nombre completo de la persona que diligencia el formato de recolección: Colocar Nombres y apellidos completos.

44. Diligenciar las iniciales del primer nombre y los dos apellidos de la persona que diligencia el formato. De no tener segundo apellido diligenciar con un guion (-).

45. Firma de quien diligencia.

**46.** Fecha de diligenciamiento del formato de recolección. Fecha en el formato [día (dos dígitos)/Mes (tres primeras letras del mes)/ año (cuatro dígitos)]. Ejemplo: 01/Ene/2014. Del día que se diligencia el formato.

**47.** Hora de diligenciamiento del formato: unidad de tiempo en horas y minutos según el formato militar de 24 horas (hh:mm) (00:00-23:59).

**FORMATO N° 5. RECOLECCIÓN DE DATOS DE PACIENTES CON NFPQ EN TRATAMIENTO CON CEFOPERAZONA/ SULBACTAM.**

**Modulo I – Información general**

1. Formulario N° __-__ __ 2. Iniciales del participante: __ ___ ___

3. RA __ __ __ __ __ 4. Cedula de ciudadanía: _____

5. Edad: _____ Años. 6. Sexo: ① Hombre. ② 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: ① SI. ② NO.

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 medula ósea: ① SI. ② NO.
29. Fecha del Trasplante de medula ósea: __ __/__ __ __/__ __ __ __

**Módulo IV - Información relacionada con la administración del antibiótico**

30. Tiempo 0 (Fecha y hora de la primera dosis del antibiótico): __ __/__ __ __/__ __ __ __ Hora militar (00:00-23:59): __ __ : __ __
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): __ __/__ __ __/__ __ __ __ Hora militar (00:00-23:59): __ __ : __ __
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.): __ __/__ __ __/__ __ __ __ Hora militar (00:00-23:59): __ __ : __ __
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): __ __/__ __ __/__ __ __ __ Hora militar (00:00-23:59): __ __ : __ __
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): __ __/__ __ __/__ __ __ __ Hora militar (00:00-23:59): __ __ : __ __
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): __ __/__ __ __/__ __ __ __ Hora militar (00:00-23:59): __ __ : __ __
36. Tiempo 6 (Fecha y hora de la sexta toma de la muestra, 10 minutos antes de la siguiente dosis): __ __/__ __ __/__ __ __ __ Hora militar (00:00-23:59): __ __ : __ __
37. Marca y nombre comercial del Cefoperazona/Sulbactam:_____

38. Dosis de Meropenem: ____ g. 39. No. del lote y del vial administrado: _____

40. Líquido utilizado en la reconstitución del polvo: ① SSN ② DAD 5% ③Otro. Cuál?_____

41. El antibiótico se administró con el intervalo apropiado. ① SI. ② NO.

**42. Observaciones:**

_____
_____
_____
_____
____

_____ _____ _____

43. Nombre de la persona que diligencia el formulario 44. Iniciales

_____

45. Firma de la persona que diligencia el formulario

46. Fecha: __ __/__ __ __/__ __ __ __ º47. Hora militar (00:00-23:59): __ __ : __ __

**Instructivo para el diligenciamiento del formato de recolección de datos de los formatos N° 3, 4 y 5 de pacientes con NFPQ en tratamiento con Meropenem, Cefepime ó Cefoperazona Sulbactam en el Instituto Nacional de Cancerología, Empresa Social del Estado, Bogotá**

**Universidad Nacional de Colombia.**
**Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.**

**Los siguientes datos se tomarán del registro que figura en la historia clínica del SAP, correspondiente a la fecha del evento en el cual el paciente ingresa al estudio.**

**MODULO I. Información general**

1. Número consecutivo del paciente (Formulario Número): Diligenciar la numeración de forma consecutiva, en el orden de recolección por parte de los investigadores. De la siguiente manera:
    - Formato de recolección de datos de Meropenem: Utilizar Prefijo 2 seguido por el número consecutivo del paciente del número 01 al número 15, separados por un guión. Ejemplo 2-01, 2-02, 2-03 etc.
    - Formato de recolección de datos de Cefepime: Utilizar Prefijo 3 seguido por el número consecutivo del paciente del número 01 al número 15, separados por un guión. Ejemplo 3-01, 3-02, 3-03 etc.
    - Formato de recolección de datos de Cefoperzona sulbactam: Utilizar Prefijo 4 seguido por el número consecutivo del paciente del número 01 al número 15, separados por un guión. Ejemplo 4-01, 4-02, 4-03 etc.

**2.** Iniciales del paciente: Diligenciar las iniciales del primer nombre y los dos apellidos del paciente. De no tener segundo apellido diligenciar con un guion (-).

**3.** RA: Corresponde al código institucional de identificación asignado para cada paciente en el INC.

**4.** Cédula de Ciudadanía: Corresponde al número del documento de identidad para el caso de los sujetos mayores de 18 años la cédula de ciudadanía expedida por la Registraduría Nacional de Colombia.

**5.** Edad: Corresponde al número de años cumplidos al momento de la valoración. Siempre debe ser mayor de 18 años teniendo en cuenta los criterios de inclusión del estudio.

**6.** Sexo: Seleccione 1. hombre o 2. mujer teniendo en cuenta el registro institucional.

**7.** Fecha de nacimiento: Corresponde a la fecha de nacimiento registrada en la cédula de ciudadanía en el formato [día (dos dígitos)/Mes (tres primeras letras del mes)/ año (cuatro dígitos)]. Ejemplo: 01/Ene/2014.

**8.** Fecha de ingreso: Corresponde a la fecha en el que el paciente ingresa a la institución por un episodio de hospitalización en el servicio de hematología en donde presenta el evento de NFPQ en el formato [día (dos dígitos)/Mes (tres primeras letras del mes)/ año (cuatro dígitos)]. Ejemplo: 01/Ene/2014.

**9.** Régimen seguridad social: Seleccione 1. Contributivo, 2. Subsidiado, 3. Particular, 4. Régimen Especial, 5. Vinculado, 6. Sin información; de acuerdo a los datos proporcionados en los datos administrativos del sistema SAP.

**MODULO II. Información Clínica General**

**10.** Peso en Kg: Valor en Kilogramos del peso del paciente al ingreso a la institución. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP donde presenta el evento de NFPQ a estudio.

**11.** Talla en cm: Valor en centímetros de la talla del paciente. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP donde presenta el evento de NFPQ a estudio.

**12.** Creatinina sérica: Valor en mg/dl de la concentración de creatinina en suero del paciente. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP donde presenta el evento de NFPQ a estudio.

**13.** Albúmina sérica: Valor en g/dl de la concentración de albúmina en suero del paciente. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP donde presenta el evento de NFPQ a estudio.

**14.** Proteínas séricas: Valor en g/dl de la concentración de proteínas en suero del paciente. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP donde presenta el evento de NFPQ a estudio.

**15.** Fecha de inicio neutropenia (día 0): Fecha en el formato [día (dos dígitos)/Mes (tres primeras letras del mes)/ año (cuatro dígitos)]. Ejemplo: 01/Ene/2014. Del día que el paciente presentó por primera vez un recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 Leucocitos/μL. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP donde presenta el evento de NFPQ a estudio.

**16.** Fecha de aparición del episodio de fiebre: Fecha en el formato [día (dos dígitos)/Mes (tres primeras letras del mes)/ año (cuatro dígitos)]. Ejemplo: 01/Ene/2014. Del día que el paciente presentó por primera vez temperatura de 38°C por más de una hora o un episodio de toma de T mayor a 38,3°C de forma aislada simultáneamente con un conteo absoluto de neutrófilos menor a 500 neutrófilos/μL. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP donde presenta el evento de NFPQ a estudio.

**17.** Número total de leucocitos en sangre: Recuento absoluto de leucocitos (Leucocitos/μL) al momento de presentar un recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 neutrófilos/μL. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP donde presenta el evento de NFPQ a estudio.

**18.** Número total de neutrófilos en el momento de aparición de la neutropenia: Recuento absoluto de leucocitos (neutrófilos/μL) al momento de presentar un recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 neutrófilos/μL. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP donde presenta el evento de NFPQ a estudio.

**19.** Uso de antibióticos en el mes previo al ingreso: Selecione: 1. Si el paciente recibió antibiótico en el último mes al ingreso ó 2. Si el paciente no recibió antibiótico en

el último mes al ingreso; de acuerdo a los datos proporcionados por el paciente en la historia clínica o los datos administrativos del sistema SAP.

**20.** Cuál antibiótico: Nombre genérico de la o las moléculas antibióticas que el paciente consumió durante el mes previo al ingreso; de acuerdo a los datos proporcionados por el paciente en la historia clínica o los datos administrativos del sistema SAP.

**MÓDULO III. Datos Clínicos Oncológicos.**

**21.** Diagnóstico oncológico: Nombre completo del diagnóstico oncológico de base (Nombre de la neoplasia hematológica). De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP.

**22.** Tipo de neoplasia hematológica: seleccione 1. Linfoma 2. Leucemia Linfoide 3. Leucemia mieloide ó 4. Mieloma múltiple. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica al ingreso del sistema SAP.

**23.** Quimioterapia: Seleccione: 1. Si el paciente recibió quimioterapia 2. Si el paciente no recibió quimioterapia; de acuerdo a los datos proporcionados por el paciente en la historia clínica o los datos administrativos del sistema SAP.

**24.** Fecha de última quimioterapia: Fecha en el formato [día (dos dígitos)/Mes (tres primeras letras del mes)/ año (cuatro dígitos)]. Ejemplo: 01/Ene/2014. Del día que el paciente recibió por última vez medicamentos de quimioterapia antes de sufrir el episodio de NFPQ en estudio. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica del sistema SAP.

**25.** Nombre del esquema de quimioterapia: Nombre genérico de las moléculas de medicamentos que recibe en la quimioterapia responsable del episodio actual de NFPQ; de acuerdo a los datos proporcionados por el paciente en la historia clínica o los datos administrativos del sistema SAP.

**26.** Número del ciclo de quimioterapia: Número de ciclos de quimioterapia que el paciente ha recibido hasta la fecha de presentación del episodio de NFPQ en estudio; de acuerdo a los datos proporcionados por el paciente en la historia clínica o los datos administrativos del sistema SAP.

**27.** Radioterapia: Seleccione: 1. Si el paciente recibió radioterapia 2. Si el paciente no recibió radioterapia; de acuerdo a los datos proporcionados por el paciente en la historia clínica o los datos administrativos del sistema SAP.

**28.** Trasplante de médula ósea en este ingreso: 1. Si el paciente recibió trasplante de médula ósea 2. Si el paciente no recibió trasplante de médula ósea; de acuerdo a los datos proporcionados por el paciente en la historia clínica o los datos administrativos del sistema SAP.

**29.** Fecha de trasplante de médula ósea: Fecha en el formato [día (dos dígitos)/Mes (tres primeras letras del mes)/ año (cuatro dígitos)]. Ejemplo: 01/Ene/2014. Del día que el paciente recibió trasplante de médula ósea antes de sufrir el episodio de

NFPQ en estudio. De acuerdo a los datos proporcionados por la historia clínica del sistema SAP.

**30.** Tiempo 0: Fecha en formato[día (dos dígitos)/Mes (tres primeras letras del mes)/ año (cuatro dígitos)]. Ejemplo: 01/Ene/2014.y hora en formato militar (0-24 horas) del momento de primera dosis del antibiótico; de acuerdo a los datos proporcionados por el paciente en la historia clínica, la tarjeta de medicamentos del kárdex de enfermería o los datos administrativos del sistema SAP.

**31.** Tiempo 1: Fecha en formato día/ mes/ año y hora en formato militar de 24 horas (hh:mm) (00:00-23:59).de la primera toma de la muestra que deberá realizarse 5 minutos después de la dosis correspondiente una vez trascurridas 24 horas del inicio del tratamiento antibiótico.

**32.** Tiempo 2: Fecha en formato día/ mes/ año y hora en formato militar de 24 horas (hh:mm) (00:00-23:59). De la segunda toma de la muestra que deberá realizarse 30 minutos después de la dosis correspondiente una vez trascurridas 24 horas del inicio del tratamiento antibiótico.

**33.** Tiempo 3: Fecha en formato día/ mes/ año y hora en formato militar de 24 horas (hh:mm) (00:00-23:59). De la tercera toma de la muestra que deberá realizarse 90 minutos después de la dosis correspondiente una vez trascurridas 24 horas del inicio del tratamiento antibiótico.

**34.** Tiempo 4: Fecha en formato día/ mes/ año y hora en formato militar de 24 horas (hh:mm) (00:00-23:59). De la cuarta toma de la muestra que deberá realizarse 3 horas después de la dosis correspondiente una vez trascurridas 24 horas del inicio del tratamiento antibiótico.

**35.** Tiempo 5: Fecha en formato día/ mes/ año y hora en formato militar de 24 horas (hh:mm) (00:00-23:59). De la quinta toma de la muestra que deberá realizarse 5 horas después de la dosis correspondiente una vez trascurridas 24 horas del inicio del tratamiento antibiótico.

**36.** Tiempo 6: Fecha en formato día/ mes/ año y hora en formato militar de 24 horas (hh:mm) (00:00-23:59). De la sexta toma de la muestra que deberá realizarse 10 minutos de la siguiente dosis de antibiótico correspondiente.

**37.** Marca y nombre comercial del Meropenem, Cefepime ó Cefoperazona Sulbactam: Nombre de la marca comercial de la molécula antibiótica utilizada en el estudio.

**38.** Dosis del antibiótico: Posología del antibiótico del estudio, dosis en gramos de la molécula antibiótico en estudio administrada en bolo de 10 minutos y horario de administración.

**39.** No. del lote y del vial administrado: Corresponde al número serial del lote y el vial de producción de la molécula de estudio. Verificar en el envase del vial.

**40.** Líquido utilizado en la reconstitución del polvo. Seleccione 1. Solución salina normal 0,9% 2. Dextrosa en agua destilada al 5% 3. Otro y especifique cual.

**41.** El antibiótico se administró con el intervalo apropiado Seleccione 2. si no se administró el tratamiento antibiótico en la posología inicialmente propuesta, 1. si se administró el tratamiento antibiótico en la posología inicialmente propuesta; ; de acuerdo a los datos proporcionados por el paciente en la historia clínica, la tarjeta de medicamentos del kárdex de enfermería o los datos administrativos del sistema SAP.

**42.** Observaciones: describa las aclaraciones pertinentes de los ítems que considera debe ampliarse información o la razón por la que no se encontraron datos en sistema SAP.

**43.** Nombre completo de la persona que diligencia el formato de recolección: Colocar Nombres y apellidos completos.

**44.** Iniciales de quien diligencia: Diligenciar las iniciales del primer nombre y los dos apellidos de la persona que diligencia el formato. De no tener segundo apellido diligenciar con un guion (-).

**45.** Firma de quien diligencia.

**46.** Fecha de diligenciamiento del formato de recolección. Fecha en el formato [día (dos dígitos)/Mes (tres primeras letras del mes)/ año (cuatro dígitos)]. Ejemplo: 01/Ene/2014. Del día que se diligencia el formato.

**47.** Hora de diligenciamiento del formato: unidad de tiempo en horas y minutos según el formato militar de 24 horas (hh:mm) (00:00-23:59).

## Anexo 3. Manuales

**Manual de reconstitución y administración de antibióticos a estudio**

- **Reconstitución y Administración en bolo de Meropenem 2g IV cada 8 horas:**

- Presentación: Vial Polvo liofilizado 1.000 mg
- Reconstitución: 1 Vial de Polvo liofilizado 1.000 mg de cefepime + 20cc de SSN 0,9%. La concentración reconstituida recomendada es de 50 mg/ml. La solución una vez reconstituida (50g/ml) permanece estable para administración directa endovenosa en bolo 2 horas a temperatura ambiente y 24 horas si se refrigera.
- Total Viales a reconstituir: 2 viales de Polvo liofilizado 1.000 mg de Meropenem
- Dilución: En un buretrol diluir 2 Viales de Meropenem de 1.000 mg reconstituidos previamente+ 60 cc de SSN 0,9%. Para obtener una solución de 100 cc con una concentración para administración 20 mg/ml de Cefepime.
- Administración: 100 cc de solución de 2g de Meropenem IV pasar en 10 minutos.

- **Reconstitución y Administración en bolo de Cefepime 2g IV cada 8 horas:**

  - Presentación: Vial Polvo liofilizado 2.000 mg
  - Reconstitución: 1 Vial de Polvo liofilizado 2.000 mg de cefepime + 20cc de SSN 0,9%. La concentración reconstituida recomendada es de 100 mg/ml. La solución una vez reconstituida (100g/ml) no requiere ser protegida de la luz permanece estable para administración directa endovenosa en bolo 24 horas a temperatura ambiente y 7 días si se refrigera.
  - Dilución: En un buretrol diluir 1 Vial de Cefepime de 2.000 mg reconstituido previamente+ 30 cc de SSN 0,9%. Para obtener una solución de 50 cc con una concentración para administración 40 mg/ml de Cefepime.
  - Administración: 50 cc de solución de 2g de Cefepime IV pasar en 10 minutos.

- **Reconstitución y Administración en bolo de Cefoperazona 1g+ Sulbactam 500mg IV cada 8 horas:**

  - Presentación: Vial Polvo liofilizado cefoperazona 1000 mg (como sal sódica); Sulbactam 500 mg (como sal sódica).
  - Reconstitución: 1 Vial de Polvo liofilizado de cefoperazona 1000 mg+Sulbactam 500 mg + 4 cc de SSN 0,9%. La concentración reconstituida recomendada es de 250 mg/ml de cefoperazona. La solución una vez reconstituida (250g/ml) permanece estable para

administración directa endovenosa en bolo 24 horas a temperatura ambiente y 48 horas si se refrigera.

- Dilución: En un buretrol diluir 1 Vial de cefoperazona 1000 mg+Sulbactam 500 mg reconstituido previamente+ 16 cc de SSN 0,9%. Para obtener una solución de 20 cc con una concentración para administración 50 mg/ml de cefoperazona.
- Administración: Pasar 20 cc de solución de cefoperazona 1000 mg + Sulbactam 500 mg IV en 10 minutos.

**Manual de toma de muestras**

1. Saludar al paciente cordialmente, identificarse con carnet institucional como la persona a cargo de la toma de muestras del estudio.
2. Verificar identidad del paciente.

3. Verificar que el paciente cumpla con los criterios de inclusión y ninguno de exclusión con el formato N° 1.
4. Verificar que el consentimiento informado se encuentre debidamente diligenciado y firmado por el paciente y 2 testigos en la misma fecha.
5. Explicar brevemente al paciente en palabras sencillas en que consiste el procedimiento venopunción para toma de muestra de sangre y que se le dejará por 8 horas aproximadamente un catéter periférico en el sitio de venopunción para extraer las muestras siguientes en caso de ser requerido.
6. Lavarse las manos con jabón quirúrgico con clorhexidina según técnica de lavado de manos quirúrgico aprobada por la institución.
7. Utilizar todos los aditamentos de bioseguridad, tapabocas, guantes de manejo, bata y gafas.
8. Descubrir el miembro superior del lado contrario al de administración del antibiótico u otros medicamentos.
9. Inspeccionar el estado de las venas superficiales del paciente verificar que no haya signos de flebitis.
10. Preparar todos los materiales necesarios en orden de utilización en una mesa auxiliar: 1. Torniquete 2. Algodones impregnados de alcohol al 70% o toallitas impregnadas de alcohol isopropílico, 3. Aguja de vacutainer N° 19, 4. Tubo de vacutainer amarillo, 5. Cateter periférico Jelco N° 20, 6. Material adhesivo transparente para cubril el catéter, 7. Curitas.
11. Colocar el torniquete para aplicar el compresor en el brazo a una distancia de unos 8–10 cm. de la zona de punción.
12. Limpiar el área de venopunción de forma circular desde el centro a la periferia sin devolverse con Algodones impregnados de alcohol al 70% o toallitas impregnadas de alcohol isopropílico.
13. Palpar la vena escogida verificar que no pulse.
14. Colocar la aguja y Jelco alineada con la vena, en un ángulo de 15° y con el bisel hacia arriba.
15. Puncionar la vena en lo posible con un solo movimiento directo y único piel y vena
16. Retirar el torniquete tan pronto comience a fluir la sangre dentro del tubo o la jeringa
17. Si se requieren muestras repetidas dejar Jelco N° 20 canalizando la vena con tapón heparinizado.
18. Tomar por medio del Jelco las muestras siguientes en los tiempos especificados para cada antibiótico.
19. Una vez finalizada la toma de muestras coloque una gasa o algodón firmemente en el sitio de la venopunción mínimo por 1minuto.
20. Finalmente banda adhesiva por 15 minutos.
21. Marcar inmediatamente el tubo de muestra con la fecha y hora , iniciales del paciente RA y número de muestra.

22. Refrigerar en nevera de icopor portátil a 4°C y trasportar al laboratorio para su procesamiento.

**Manual de laboratorio**

- **Toma de Muestras:**
  1. Tomar bajo técnica aséptica (ver anexo manual toma de muestras) en el miembro superior del paciente contrario al que se estén administrando los medicamentos, dependiendo si se trata de fase de calibración (1 muestra) o

fase de estudio (6 muestras en tiempos estrictamente determinados) de (aproximadamente 6 mL) en tubo amarillo para química sanguínea (Vacutainer).

2. Identificar cada tubo con el número de la muestra, las iniciales del nombre del paciente, fecha (dd-mmm-aaaa) y hora en formato militar(00:00-23:59).
3. Trasportar una vez tomada cada muestra en nevera de icopor portátil a 4°C a las instalaciones del laboratorio clínico del INC.

- **Recepción y procesamiento inicial en el laboratorio de microbiología del INC:**

4. Diligenciamiento formato de recepción de muestras en el laboratorio de microbiología del INC con custodia de las muestras a cargo de la bacterióloga Liliana Sánchez.
5. Centrifugar cada muestra a 3500 rpm por 10 minutos en una centrifugadora marca Clay Adams.
6. Envasar cada muestra en un criovial.
7. Refrigerar cada muestra en un congelador Thermo Scientic Revco® a –70°C hasta su transporte y entrega, por la entidad de transporte de muestras biológicas especializado contratado para este fin, al Laboratorio de Microbiología del Departamento de Farmacia de la Facultad de Ciencias a de la Universidad Nacional de Colombia.

- **Recepción y procesamiento en el Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia.**

8. Diligenciamiento formato de recepción de muestras en el Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia con custodia de las muestras a cargo del Profesor de Farmacología Clínica de la Universidad Nacional Edilberto Silva .
9. Refrigerar cada muestra en un congelador Thermo Scientic Revco® a –70°C hasta su procesamiento y análisis

**Curvas de calibración del antibiótico**

10. Dos meses antes de iniciar el estudio se tomarán muestras de pacientes con neoplasias hematológicas con neutropenia sin que tengan diferentes concentraciones séricas de albúmina para poder parear los resultados obtenidos de cada uno de los pacientes que se incluyan en el estudio.

**Preparación y estandarización del inóculo**

11. Obtención de la suspensión del microorganismo
12. A partir de un cultivo de la cepa ATCC (de los bacilos Gram negativos identificados en el paciente o del mismo pero ATCC) congelado se extrae por

medio de un asa una muestra de una de las colonias y se hace una siembra por agotamiento en una caja de Petri, con agar antibiótico Nº 1 como medio de cultivo, dejándose en incubación por 24 horas a 37ºC.

13. De la caja de Petri se extrae una muestra de una colonia y se realiza el mismo procedimiento hasta obtener el microorganismo aislado.
14. Posteriormente se repica masivamente una colonia aislada, de cada una de las cajas de los distintos microorganismos, en 10mL de agar antibiótico Nº1 inclinado contenido en tubos de vidrio dejándolos igualmente en incubación por 24 horas a 37ºC; estos tubos congelados se utilizan como reservorios de los microorganismos a trabajar.
15. A partir de los microorganismos conservados en los diferentes tubos se hace una siembra masiva en cajas de Petri con agar antibiótico Nº1 e incubando a 37ºC por 24 horas.
16. A cada una de las cajas de Petri se adicionan 10 mL de Buffer fosfatos pH 8.0, suspendiendo suavemente el microorganismo con ayuda de un asa. Posteriormente, se lleva la suspensión a un Erlenmeyer de vidrio con una micropipeta. Las suspensiones obtenidas se mantienen en refrigeración durante la evaluación de los microorganismos para el ensayo, y los sobrantes se esterilizan y desechan.
17. La siembra del B. subtilis debe prepararse cinco días antes de cada prueba, dado que según las referencias bibliográficas, el B. subtilis se trabaja, bajo su forma esporulada, la cual se ve favorecida por la adición de 0.03% de sulfato de magnesio al medio agar antibiótico Nº1.

**Estandarización de la suspensión del microorganismo**

18. A partir de las suspensiones de los microorganismos y por adición de Buffer fosfatos pH 7.0 0,1 M se obtienen suspensiones en el espectrofotómetro una transmitancia del 25%, a una longitud de onda de 600 nm, lo que garantiza una suspensión estandarizada con una población de microorganismos de 107 a 108 UFC / mL, el 100 % de transmitancia se obtiene con el Buffer fosfatos pH 7.0 0,1 M como blanco.
19. De la suspensión estandarizada de B. subtillis que se recompone en una alícuota de 1,0 mL, liofilizada y congelada para utilizarla en los pasos subsecuentes del estudio.
20. Para tener una magnitud de halos adecuada, se trabaja con inóculos con una población de microorganismos de entre 105 y 106 UFC / mL, lo cual se logra con una proporción de 1 mL de suspensión estandarizada del microorganismo por cada 100 mL del medio de agar antibiótico Nº1.

**Preparación de las cajas de Petri con medio de agar inoculado.**

21. Para la realización del estudio se utilizan cajas de Petri estériles desechables de plástico marca xxx, y plantillas estériles de plástico marca xxx que surgieron como resultado de las recomendaciones de los trabajos anteriormente realizados en la misma materia.
22. El agar Antibiótico Nº1 (Aantibiótico a estidio Meropenem, Cefepime ó Cefoperazona Sulbactam) se prepara de la siguiente manera: en frasco de vidrio se pesa una cantidad conocida de medio agar antibiótico Nº 1 deshidratado y se adiciona la cantidad de agua suficiente para el volumen esperado teniendo en cuenta la relación 30,5 g por litro de agua, para lograr la completa disolución. El frasco herméticamente cerrado se lleva a ebullición con agitación magnética hasta que la solución sea translucida; posteriormente se deja enfriar, se destapa parcialmente el frasco y se procede a esterilizar el contenido en autoclave (15 psi, 121º C) por 15 minutos.
23. Una vez se esteriliza el medio, se lleva tapado inmediatamente a baño termostatado de 50 – 55ºC y se deja ahí hasta conseguir equilibrio térmico, aproximadamente 15 -20 min.
24. El medio obtenido se divide en dos fracciones iguales, una de las cuales fue inoculada con la solución estándar del microorganismo, en la proporción anteriormente mencionada.
25. En la caja de Petri se coloca una fracción de 5,0 mL. de agar fundido por medio de una micropipeta, y se procedió a esperar el tiempo necesario para su solidificación teniendo en cuenta que este proceso se llevara a cabo en una superficie perfectamente plana; posteriormente se adiciona otra fracción de 5,0 mL de agar fundido esta vez inoculado con la solución estándar del microorganismo, igualmente se procede a esperar la solidificación.
26. Una vez el agar inoculado se encuentra solidificado se coloca la plantilla teniendo cuidado de que se adhiriera a la superficie para lograr la difusión superficial de las diferentes soluciones antibióticas en el medio.

**Preparación de la solución stock y diluciones del antibiótico de prueba.**

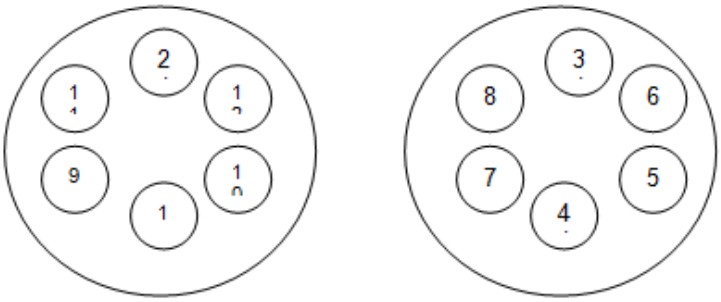
27. La realización del estudio de la acción del pH sobre la estabilidad de la molécula permite determinar el pH óptimo para realizar las diluciones del antibiótico utilizadas para determinar el rango de concentraciones a trabajar. De esta manera, se evalúan las soluciones en pH: 6,0; 6,5; 7,0; 7,5; 8,0 y en el pH del agua destilada, obteniéndose que el pH de máxima estabilidad para los antibióticos es el pH del agua destilada.
28. Para la preparación de la solución stock se pesan exactamente los patrones del antibiótico (Meropenem, Cefepime ó Cefoperazona Sulbactam) y se procede a reconstituirlos en un balón aforado de 10mL con 5 mL de Acetonitrilo para favorecer su dilución y 5 mL de agua; de esta solución se toma una alícuota de 1,0 mL y se lleva a otro balón aforado de 10 mL con el ánimo de obtener una solución inicial de concentración 1000 □g/ mL denominada solución stock del patrón.

29. Posteriormente, a partir de la solución stock del patrón, de concentración de 1000 □g / mL, se realizan diluciones sucesivas con agua destilada y un factor de dilución 1:2, hasta obtener un total de 12 concentraciones, que se usaban frescas (el día del ensayo).
30. De la solución stock, se toman alícuotas de 1 mL, se rotulan y llevan a congelación a - 4º C, se consumen a medida que las pruebas lo requieran.

**Siembra de las diluciones del antibiótico en placas**

31. Se siembra con la micropipeta de 100µL cada una de las doce diluciones de cada antibiótico, en un juego de dos cajas de Petri cada una con 6 pozuelos en la plantilla como se muestra a continuación; cada ensayo con un modelo microbiológico se realiza por triplicado, de tal manera se requieren 6 cajas por ensayo.
32. Una vez se siembran las diluciones, se deja un período de predifusión de 30 minutos de las cajas antes de llevarlas a la incubadora (temperatura ambiente).
33. Se incuba durante 12 horas a 37ºC.
34. Al cabo de este tiempo, se retiran las cajas de la incubación y se hace la respectiva evaluación de la calidad de los halos de inhibición formados por cada uno de los modelos microbiológicos con ayuda de cuenta colonias y calibrador digital.

**Distribución de 12 diluciones de antibiótico. Patrón en un juego de 2 placas**



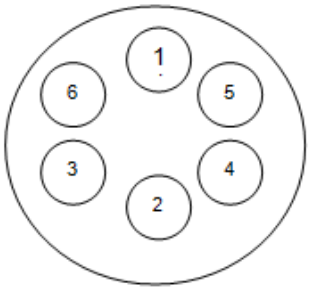

**Determinación del Rango de Concentración del Antibiótico.**

35. Una vez seleccionado el Bacilo subtillis como el modelo microbiológico adecuado para realizar la evaluación de la potencia antimicrobiana, se procede a determinar el rango de concentración más adecuado para llevar a cabo el análisis, de esta manera se trabaja con las doce concentraciones anteriormente mencionadas y se determina la serie de 6 concentraciones que presenten halos de inhibición adecuados, es decir, de diámetro inferior a 25 mm y superiores a 10 mm.

**Determinación del Tiempo Óptimo de Lectura**

36. La determinación del tiempo óptimo de lectura se lleva a cabo con la serie de 6 diluciones seleccionadas en el procedimiento anterior de la siguiente manera:
37. Se realizan las cajas por el procedimiento ya descrito y se siembran las soluciones antibióticas en los pozuelos de las plantillas (como se indica a continuación), se permite la predifusión por 30 min y se lleva a incubadora de 37ºC por un periodo de 12 h, como se había realizado anteriormente.

**Distribución de 6 diluciones de antibiótico. Patrón en una placa para determinar el Tiempo Óptimo de Lectura**




38. Se realiza el mismo procedimiento incubando a 37 ºC por periodos de 10h, 8h y 6h; evaluando la calidad de los halos formados en cuanto a nitidez y recrecimiento.

- **Recolección de datos de laboratorio**

39. Una vez procesados y leídos los datos de las variables a estudio Cmax, Cmin, T max, AUC, Vd, Cavg, Cleareance total será registados por el investigador a cargo en el laboratorio de microbiología del Departamento de Farmacia de la facultad de ciencias de la Universidad Nacional de Colombia, Edelberto Silva o Jorge Díaz. en los formatos de recolección de datos (Ver formatos 6-11).
40. Los datos serán introducidos a la base de datos para su análisis por los investigadores Liliana Sánchez y/o Ana María Rubio.
41. Realizar el análisis de los resultados con el software estadístico y de farmacocinética.

## Bibliografía

1. Olivier Lortholary, Agnès Lefort, Michel Tod, Anne-Marie Chomat, Clémence Darras-Joly, Catherine Cordonnier, on behalf of the Club de Reflexion sur les Infections en Onco-Hématologie Pharmacodynamics

and pharmacokinetics of antibacterial drugs in the management of febrile neutropenia *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 612–20

2. Álvarez JC, Cuervo SI, Garzón JR, Gómez JC, Silva E, Cortés JA et al. Pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam in cancer patients with hematological malignancies and febrile neutropenia after chemotherapy. BMC Pharmacol Toxicol. 2013 Nov;14:59.
3. Cortés JA, Soto R, Alvarez CA, Buitrago G, Camargo RD, Cataño JC, et al. Consenso de uso de antimicrobianos en pacientes críticamente enfermos con falla renal o en riesgo de padecerla. Infectio. 2011;15(1):48-61.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013;3:1–150.
5. Walter T. Hughes,1 Donald Armstrong,2 Gerald P. Bodey,3 Eric J. Bow,7 Arthur E. Brown,2 Thierry Calandra,9 Ronald Feld,8 Philip A. Pizzo,4,5 Kenneth V. I. Rolston,3 Jerry L. Shenep,1 and Lowell S. Young6 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer Clinical Infectious Diseases 2002; 34:730–51
6. Ricardo Rabagliati B., Gino Fuentes L., Eric Orellana U., Jorge Oporto C., Isabel Domínguez M., Rosana Benítez G., Igor Aedo C., Germán Ramos G., Marcelo Garrido S. y Patricia García C. Etiología de episodios de neutropenia febril en pacientes adultos con cáncer hematológico y de órganos sólidos en el Hospital Clínico Universidad Católica, Santiago-Chile Rev Chil Infect 2009; 26 (2): 106-113
7. Bernal EA1,4, Cuervo SI1,4, Arroyo CP2, Ramos P3,5. Microbiología y susceptibilidad antimicrobiana en neutropenia febril en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Bogotá.Rev Infectio Vol 12;S1:1-2,2008
8. Sculier JP, Weerts D, Klastersky J. Causes of death in granulocytopenic cancer patients receiving empiric antibiotic therapy: Eur J Cancer Clin Oncol. Jan;20(1):55-60.
9. Ricardo Rabagliati B., Gino Fuentes L., Eric Orellana U., Jorge Oporto C., Isabel Domínguez M., Rosana Benítez G., Igor Aedo C., Germán Ramos G., Marcelo Garrido S. y Patricia García C. Etiología de episodios de neutropenia febril en pacientes adultos con cáncer hematológico y de órganos sólidos en el Hospital Clínico Universidad Católica, Santiago-Chile Rev Chil Infect 2009; 26 (2): 106-113
10. Noel Padrón Pérez1 Silvia Gra Menéndez2 Infecciones en el paciente neutropénico con cáncer Rev Panam Infectol 2006;8(3):24-34.
11. Nikolaos V. Sipsas, M.D.1Gerald P. Bodey, M.D.2Dimitrios P. Kontoyiannis, M.D., Sc.D.2 Perspectives for the Management of Febrile Neutropenic Patients with Cancer in the 21st Century CANCER March 15, 2005 / Volume 103 / Number 6
12. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. Clin Infect Dis. 1999 Sep;29(3):490-4

13. D. Yadegarynia,1 J. Tarrand,2 I. Raad,1and K. Rolston1 Current Spectrum of Bacterial Infections in Patients with Cancer Clinical Infectious Diseases 2003;37:1144–5
14. Jorge A. Cortés1, Sonia I. Cuervo1, Patricia Arroyo2, Ruth Quevedo2 Hallazgos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. Rev Col de Cancerol 2003; 7(4):5-11
15. Octavio G. Muñoz Maya1, Ana María Rodelo Vélez1, John Jaime Carvajal1, Javier Mauricio González1, Fabián A. Jaimes Barragán. Características clínicas y microbiológicas de los pacientes neutropénicos febriles con neoplasias hematológicas IATREIA / VOL 21/No. 1 / MARZO / 2008
16. Bernal EA1,4, Cuervo SI1,4, Arroyo CP2, Ramos P3,5. Microbiología y susceptibilidad antimicrobiana en neutropenia febril en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Bogotá.Rev Infectio Vol 12;S1:1-2,2008
17. Claudio Viscoli,1 Oliviero Varnier,2 and Marco Machetti1 Infections in Patients with Febrile Neutropenia: Epidemiology, Microbiology, and Risk Stratification Clinical Infectious Diseases 2005; 40:S240–5
18. Rossi C, Klastersky J. Initial antibiotic empirical therapy for neutropenic fever: analysis of the causes of death. Support Care Cancer. 1996 May;4(3):207-12
19. Francesco Scaglione ∗, Luca Paraboni Pharmacokinetics / pharmacodynamics of antibacterials in the Intensive Care Unit: setting appropriate dosing regimens International Journal of Antimicrobial Agents 32 (2008) 294–301.
20. Jason A. Roberts, B Pharm (Hons); Peter Kruger, MBBS, FJFICM; David L. Paterson, MBBS, FRACP, PhD; Jeffrey Lipman, MBBCh, FJFICM, MD Antibiotic resistance—What's dosing got to do with it? Crit Care Med 2008 Vol. 36, No. 8
21. Dong-Gun Lee a, Su-Mi Choi a, Wan-Shik Shin a, Hyon-Oh Lahb, Dong-Seok Yimb. Population pharmacokinetics of meropenem in febrileneutropenic patients in Korea International Journal of Antimicrobial Agents 28 (2006) 333–339
22. Robert E Ariano, PharmD BCPS Anna Nyhlén, MD Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Meropenem in Febrile Neutropenic Patients with Bacteremia The Annals of Pharmacotherapy: Vol. 39, No. 1, pp. 32-38
23. Arnold HM, McKinnon PS, Augustin KM, Hladnik LM, Casabar E, Reichley RM, Dubberke ER, Westervelt P, Ritchie DJ. Assesment of an alternative meropenem dosing strategy compared with imipenem-cilastatin or traditional meropenem dosing after cefepime failure or intolerance in adults with neutropenic fever. Pharmacotherapy. 2009 Aug;29(8):914-923.
24. Nyhlen A, Ljungberg B, Nilsson-Ehle I. Pharmacokinetics of meropenem in febrile neutropenic patients. Swedish study group. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1997 Nov;16(11):797-802.

25. Jándula BM, Martino R, Gurgi M, Manteiga R, Sierra J. Treatment of febrile neutropenia with cefepime monotherapy. Chemotherapy. 2001 May-Jun;47(3):226-31.
26. Nakagawa Y, Suzuki K, Ohta K, Hino M, Ohyashiki K, Kanamaru A, Tamura K, Urabe A, Masaoka T; Japan Febrile Neutropenia Study Group. Prospective randomized study of cefepime, panipenem, or meropenem monotherapy for patients with hematological disorders and febrile neutropenia. J Infect Chemother. 2013 Feb;19(1):103-11.
27. Naseem A, Hussain Y, Ahmad B, Aziz MT, Ahmad M, Hameed H. A prospective study of cefepime versus ticarcilline/clavulanate as empirical treatment of febrile neutropenia in lymphoma patients. J Pak Med Assoc. 2011 Jan;61(1):18-22.
28. Navas D, Caillon J, Batard E, Le Conte P, Kergueris MF, Moreau P, Potel G. Trough serum concentrations of beta-lactam antibiotics in cancer patients: inappropriateness of conventional schedules to pharmacokinetic/pharmacodynamic properties of beta-lactams. Int J Antimicrob Agents. 2006 Feb;27(2):102-7.
29. Karaman S, Vural S, Yildirmak Y, Emecen M, Erdem E, Kebudi R. Comparison of piperacillin tazobactam and cefoperazone sulbactam monotherapy in treatment of febrile neutropenia. Pediatr Blood Cancer. 2012 Apr;58(4):579-83.
30. Sipahi OR, Arda B, Nazli-Zeka A, Pullukcu H, Tasbakan M, Yamazhan T, Ozkoren-Calik S, Sipahi H, Ulusoy S. Piperacillin/tazobactam vs. cefoperazone/sulbactam in adult low-risk febrile neutropenia cases. Int J Clin Pract. 2014 Feb;68(2):230-5.
31. Silva E, Álvarez JC, Cuervo SI, Garzón JR, Gómez JC, Cortés JA et al. Utilización de un ensayo microbiológico validado para evaluar la farmacocinética de piperacilina tazobactam en pacientes oncológicos. Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas. En prensa.
32. Quattrocch, O. Introducción a la HPLC. Aplicación y Práctica. Capítulo 12. Validación de Métodos. pp 301 – 328.