

REPUBLICA DEL PERU



RESOLUCION JEFATURAL

Surquillo, 19 de FEBRERO 2015.



VISTO:

El Informe N° 021-2015-CCPIIH-INEN de fecha 12 de febrero de 2015, suscrito por el Presidente del Comité de Control y Prevención de Infecciones Intrahospitalarias del INEN; y,



CONSIDERANDO:

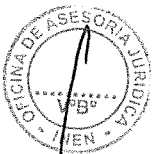
Que, el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (ROF-INEN), aprobado por Decreto Supremo N° 001-2007-SA, precisa en el literal g) del Artículo 6° que: "...es función general del INEN, el innovar, emitir y difundir, a nivel nacional, las normas, guías, métodos, técnicas, indicadores y estándares de los procesos de promoción de la salud, prevención de enfermedades neoplásicas, recuperación de la salud, rehabilitación y otros procesos relacionados específicamente con el campo oncológico";



Que, del mismo modo, en el Artículo 24° del mismo cuerpo normativo, precisa que: "...La Dirección de Control del Cáncer, es el órgano técnico-normativo encargado de planificar, proponer las normas y conducir, a nivel nacional, los procesos de promoción de la salud en el campo oncológico, de prevención de enfermedades neoplásicas, de epidemiología, de información para la salud, de investigación en oncología y de docencia y educación especializada en oncología, así como de conducir la formulación, sistematización y difusión de las normas técnicas oncológicas y de los estándares de calidad de los servicios de salud oncológicos a nivel nacional, a los que controla técnicamente en cumplimiento a las normas vigentes.(...)";

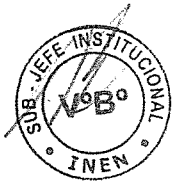


Que, de acuerdo al documento de visto, el Presidente del Comité de Control y Prevención de Infecciones Intrahospitalarias, pone en consideración de la Jefatura Institucional el Proyecto Normativo denominado "Guía de Práctica Clínica para el Uso de Antimicrobianos de Reserva";



Que, al constituirse el documento denominado: "Guía de Práctica Clínica para el Uso de Antimicrobianos de Reserva", como un instrumento normativo que tiene por finalidad contribuir a disminuir la mortalidad y morbilidad producto del incremento de la resistencia antimicrobiana en pacientes oncohematológicos, así como para optimizar y uniformizar las indicaciones del uso de antimicrobianos de reserva en los indicados pacientes, resulta procedente su aprobación;





Contando con el visto bueno de la Sub Jefatura Institucional, de la Secretaría General, de la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, de la Oficina General de Administración, de la Dirección General de Control del Cáncer, del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, del Comité de Control y Prevención de Infecciones Intrahospitalarias y de la Oficina de Asesoría Jurídica;



De conformidad con las atribuciones establecidas en la Resolución Suprema N° 008-2012-SA y el literal x) del artículo 9° del Reglamento de Organización y Funciones del INEN, aprobado mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA, concordante con el literal g) del Artículo 6° del mismo cuerpo normativo;



SE RESUELVE:

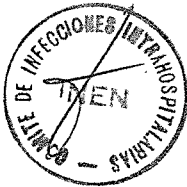
ARTÍCULO PRIMERO: APROBAR el documento normativo denominado: “GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL USO DE ANTIMICROBIANOS DE RESERVA”.

ARTICULO SEGUNDO: Disponer que la Oficina de Comunicaciones de la Secretaría General del INEN, publique el presente plan, debidamente aprobado, en el Portal Web institucional.

ARTICULO TERCERO: Déjese sin efecto las disposiciones que se opongan a la presente Resolución.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
Tatiana Vidaurre Rojas
MC. Tatiana Vidaurre Rojas
Jefe Institucional





PERÚ

Ministerio
de Salud

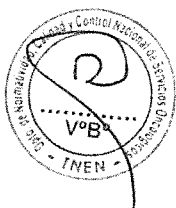
Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

COMITÉ DE CONTROL Y PREVENCIÓN DE INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL USO DE ANTIMICROBIANOS DE RESERVA



Lima - Perú
2015

Jefa Institucional

Dra. Tatiana Vidaurre Rojas
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Sub Jefe Institucional

Mg. Julio Abugattas Saba
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Director General de la Dirección de Control del Cáncer

Dr. Carlos Santos Ortíz
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas



Autores: Comité de Control y Prevención de Infecciones Intrahospitalarias

Revisión y Validación:

Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA USO DE ANTIMICROBIANOS DE RESERVA

I. FINALIDAD

Contribuir a disminuir la mortalidad y morbilidad producto del incremento de la resistencia antimicrobiana en pacientes oncohematológicos.

II. OBJETIVOS

Optimizar las indicaciones y el uso de antimicrobianos de reserva en pacientes oncohematológicos en el INEN.

Uniformizar las indicaciones y el uso de antimicrobianos de reserva en pacientes oncohematológicos en el INEN.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Es de aplicación a nivel del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Los Institutos Regionales y hospitales que cuenten con servicios oncológicos a nivel nacional pueden aplicarla o citarla como referencia.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

Uso de antimicrobianos de reserva

4.1. NOMBRE Y CÓDIGO

No aplica

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1. DEFINICIÓN

Antimicrobiano de Reserva: aquel agente que puede ser útil para una variedad de infecciones pero que no es recomendable su uso irrestricto, con el fin de disminuir el riesgo de resistencia y por su costo relativamente elevado.

5.2. ETIOLOGÍA

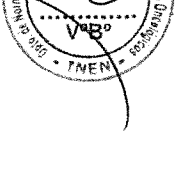
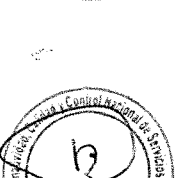
No aplica

5.3. FISIOPATOLOGÍA

No aplica

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A nivel mundial, se ha estimado que la mitad de todos los medicamentos son inapropiadamente prescritos, dispensados o vendidos, y que la mitad de todos los pacientes fallan en tomar apropiadamente sus medicinas.



El uso inapropiado de medicamentos antimicrobianos es uno de los principales problemas en todo el mundo, en particular en países de África, Asia y América Latina.

La frecuente prescripción inadecuada conduce al desarrollo de cepas microbianas resistentes en el medio ambiente hospitalario y en la comunidad, respectivamente. La selección inadecuada de los antimicrobianos afecta la economía de los hospitales y conduce a un mal uso de los escasos recursos económicos disponibles.

La resistencia antimicrobiana prolonga las enfermedades y las estancias hospitalarias, y puede llegar a causar la muerte; su costo es de US\$ 4–5 mil millones al año en los Estados Unidos de América, y de € 9 mil millones al año en Europa.

Las tasas de microorganismo resistentes aislados va en aumento cada año. En el Perú se ha reportado *Staphylococcus Aureus* meticilinoresistente hasta en 51% de aislamientos, según la OMS, una de las tasas más altas de América Latina. (1).

Además en estudios realizados en los servicios de Cuidados intensivos del país se encontró aislamientos de *Pseudomonas Aeruginosa* con más del 30% de resistencia a carbapenémicos y más del 60% de resistencia a ceftazidima; además de enterobacterias resistentes a cefalosporinas en más del 40% (2). Esto nos indica el incremento de las tasas de resistencia a nivel hospitalario, lo que nos obliga a un mejor control y uso racional de los antimicrobianos.

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1. CUADRO CLÍNICO

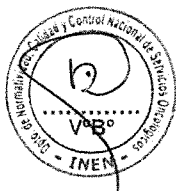
- No se aplica

6.2. DIAGNÓSTICO

- No se aplica

6.3. EXÁMENES AUXILIARES

- Hemograma, bioquímica sanguínea, examen completo de orina y urocultivo
- TAC de tórax, senos paranasales y abdomen
- Hemocultivos periféricos (por lo menos 02) y transcateter si tuviera catéter venoso central
- Si presenta diarrea: coprocultivo, búsqueda de toxina de *Clostridium difficile*, parasitológico seriado en heces, búsqueda de larvas de *Strongyloides stercoralis* en heces.
- Exámenes para investigación diagnóstica complementaria si presentara signos y síntomas específicos:
 - Alteración Abdominal: Ecografía abdominal, TAC abdomen
 - Alteración Neurológica: TAC cerebral, punción lumbar y estudio de líquido cefalorraquídeo, Resonancia magnética cerebral



- Lesiones Cutáneas-Mucosas: raspado de piel, biopsias

6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. Medidas generales y preventivas

- Precauciones estándar, principalmente higiene de manos y uso de barreras.
- Aislamiento en habitación individual, idealmente con presión positiva y filtros HEPA, según patología.

6.4.2. Terapéutica

- **Meropenem:**

Inhiben la síntesis de la pared celular durante la transpeptidación uniéndose a residuos de serina de peptidasas situadas en la cara externa de la membrana citoplasmática denominadas PBP, mayor hacia PBP-3, 4 y 6. (3)

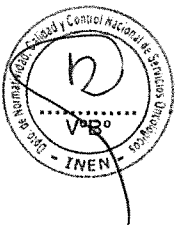
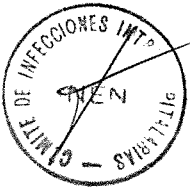
- **Presentación:** fórmula endovenosa en viales de 500mg
- **Indicaciones:** aprobada en adultos y población pediátrica ≥ 3 meses. Infecciones producidas por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido que presenten niveles de infección sepsis severa, choque séptico y FOMS. Infecciones producidas por bacilos gramnegativos no fermentadores resistentes tales como *Pseudomonas Aeruginosa*, *Acinetobacter sp.*
 - Infecciones de piel y anexos complicadas.
 - Infecciones del torrente sanguíneo.
 - Infecciones intra-abdominales complicadas.
 - Infecciones del tracto urinario complicadas.
 - Meningitis bacteriana.
- **Posología:** debe ser diluida con Cloruro de Sodio al 0,9%. Con una infusión intravenosa mayor a 90 minutos.
 - 1g endovenoso cada 8 horas.

En meningitis:

2g endovenoso cada 8 horas.

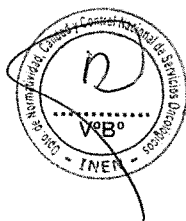
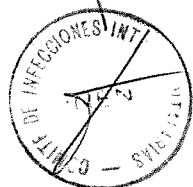
Neutropenia: en pacientes neutropénicos y en pacientes que necesitan de la atención de cuidados críticos con infecciones por *Pseudomonas Aeruginosa* y *Acinetobacter sp.*, es necesario considerar el MIC a este antibiótico para regular la dosis. De ser >2 $\mu\text{g/mL}$. es necesario incrementar la dosis a 2g endovenoso cada 8 horas en infusión de 3 horas, para lograr una concentración adecuada.(4,5).

- **Ajuste en insuficiencia renal:**
 - Depuración renal > 50 ml/min: no cambios
 - Depuración renal 26-50 ml/min: dosis recomendada cada 12 horas
 - Depuración renal 10-25 ml/min: mitad de la dosis recomendada cada 12 horas
 - Depuración renal <10 ml/min: mitad de la dosis recomendada cada 24 horas
- Ajuste en insuficiencia hepática: no es necesario.
- **Efectos adversos(6):**
 - Reacción cruzada en pacientes alérgicos a antibióticos β -lactámicos.
 - Diarrea asociada a *Clostridium difficile*: (diarrea leve a colitis)



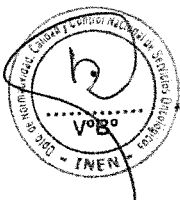
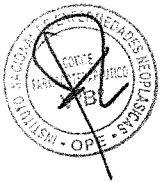
- **Nefrópatas:** trombocitopenia
 - **Interacciones:**
Co-administración con ácido valproico reduce la concentración de éste.
 - **Observaciones:** No Aplica

- **Imipenem/cilastatin:**
Pertenece a la familia de carbapenems, el cual inhibe la síntesis de la pared celular durante la transpeptidación uniéndose a las PBP, con mayor afinidad hacia las PBP-1a, 1b, 5 y 6. (3)
 - **Presentación:** preparación endovenosa, vial de 500mg de polvo liofilizado.
 - **Indicaciones:**
Infecciones producidas por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido que presenten niveles de infección sepsis severa, choque séptico y FOMS, y en pacientes neutropénicos en cualquier nivel de infección.
Infecciones producidas por bacilos gramnegativos no fermentadores resistentes tales como *Pseudomonas Aeruginosa*, *Acinetobacter sp.*
Infecciones de piel y anexos complicadas.
Infecciones del torrente sanguíneo.
Infecciones intra-abdominales complicadas.
Infecciones del tracto urinario complicadas
 - **Posología(7):** diluida en Cloruro de Sodio al 0,9% o Dextrosa al 5%, a una concentración no mayor a 5mg/mL infusión en dosis <500mg mayor a 30 minutos. Infusión en dosis >500mg mayor a 60 minutos.
Adultos: 500mg cada 6 horas.
Niños >= 3 meses: 15 – 25 mg/Kg/dosis cada 6 horas (no >2g/día).
Dosis de 100mg/Kg/día podrían ser consideradas en niños con infecciones severas. (8)
Posología diferente será considerada en cada caso especial, previa evaluación por el servicio de Infectología (7).
 - **Ajuste en insuficiencia renal:**
Depuración de creatinina 41 – 70 ml/min: 500mg cada 8 horas.
Depuración de creatinina 21 – 40 ml/min: 500mg cada 6 horas.
Depuración de creatinina 6 – 20 ml/min: 250mg cada 12 horas.
Pacientes en hemodiálisis: 250mg después de cada hemodiálisis y luego cada 12 horas.
 - **Ajuste en insuficiencia hepática:** no es necesario
 - **Efectos adversos:**
Diarrea asociada a Clostridium difficile: (diarrea leve a colitis)
Convulsiones: en pacientes con alteración orgánica previa del sistema nervioso central.
 - **Interacciones:**
Co-administración con ácido valproico reduce la concentración de éste, llegando a valores subterapéuticos.
 - **Observaciones:** No Aplica

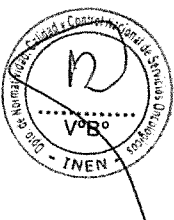
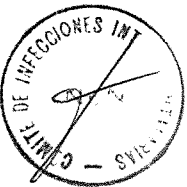
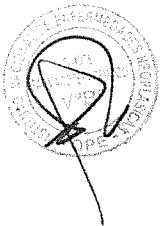


- **Linezolid:** es un antibiótico de la clase de oxazolidinonas. Se une a la subunidad 50S y previene la formación funcional del complejo de iniciación 70S, inhibiendo así la síntesis proteica. Linezolid es bacteriostático.
 - **Presentación:** fórmula parenteral de 600mg,
 - **Indicaciones: (9)**
Infecciones producidas por *Staphylococcus Aureus* metilinoresistente, *Streptococcus pneumoniae* resistente, con contraindicación del uso de Vancomicina. *Enterococcus sp.* Resistente a Vancomicina, Neumonía Infecciones de piel y partes blandas
 - **Posología:**
Dosis pediátrica (<11años) 10 mg/kg cada 8 horas
Dosis adultos (>11años): 600 mg cada 12 horas
 - **Ajuste en insuficiencia renal:** no necesario
 - **Ajuste en insuficiencia hepática:** no necesario. Aunque no hay datos en pacientes con insuficiencia hepática severa.
 - **Efectos adversos:**
Mielosupresión: trombocitopenia, anemia, leucopenia.
Neuropatía óptica y periférica: reportado en pacientes con terapia prolongada.
Diarrea asociada a *Clostridium difficile*.
Hipoglicemia: reportada en pacientes con diabetes mellitus en tratamiento con insulina o hipoglicemiantes orales.
Elevación de transaminasas.
 - **Interacciones:**
Contraindicada: pacientes que usan inhibidores de la Monoamino Oxidasa (iMAO):
 - **Síndrome serotoninérgico:** en pacientes que toman antidepresivos serotoninérgicos y adrenérgicos, y en pacientes con síndrome carcinoide.
 - **Observaciones:** No aplica

- **Tigeciclina:** Es una Glicilclina. Es una tetraciclina semisintética, derivada de la minociclina por sustitución en posición C-9 del radical N,N-dimetilglicilamido. Bloquea la síntesis proteica de las bacterias al unirse a la subunidad 30S del ribosoma, impidiendo así la elongación de la creciente cadena proteica. Sin embargo la afinidad es 5 veces superior a las tetraciclinas por lo que también actúan sobre bacterias resistentes a tetraciclinas. Es un agente principalmente bacteriostático, tiempo-dependiente.
 - **Presentación:** endovenosa, viales de 50 mg de polvo liofilizado para ser reconstituido.
 - **Posología:** Dosis inicial de 100 mg, seguido de 50 mg cada 12 horas. Infusión endovenosa de 30 a 60 minutos.
 - **Indicaciones:** infecciones producidas por bacterias productoras de carbapenemasas (microorganismos resistentes a carbapenémicos), las cuales ocasionen los siguientes cuadros:
 - Infecciones de piel y tejidos blandos.
 - Infecciones intra-abdominales complicadas.
 - Neumonía bacteriana (aprobada por la FDA, no aprobada por la EMEA)*
 - **Ajuste en insuficiencia renal:** no necesario

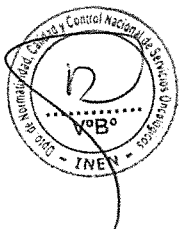
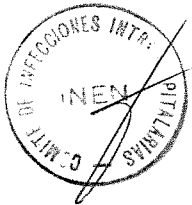
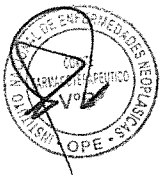


- **Ajuste en insuficiencia hepática:**
No requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve-moderada (Child Pugh A y Child Pugh B). En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C), la dosis de Tigeciclina debe reducirse a la mitad (25mg/12h), administrados tras la dosis inicial de 100mg.
 - **Efectos adversos:**
Reacción anafiláctica, en pacientes con hipersensibilidad a tetraciclinas.
Función hepática anormal y falla hepática han sido reportadas.
Pancreatitis
Diarrea asociada a *Clostridium difficile*.
 - **Interacciones:**
 - **Warfarina:** aumenta su concentración y disminuye su excreción
 - **Anticonceptivos orales:** puede disminuir su efectividad.
 - **Observaciones:** no de uso pediátrico.
- **Piperacilina/Tazobactam:** combinación de un antibiótico de la clase penicilinas (piperacilina), y un inhibidor de β -lactamasas (tazobactam).
 - **Presentación:** polvo liofilizado para reconstituir, fórmula parenteral de 4.5 g (Piperacilina 4g y Tazobactam 0.5g).
 - **Indicaciones:**
Manejo empírico de la neutropenia febril(10)(11).
Infecciones con sospecha o aislado microbiológico de *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, miembros del grupo *Bacteroides fragilis*, sensibles, aprobada por la FDA en los siguientes cuadros:
 - Infecciones Intra-abdominales
 - Infección de piel y tejidos blandos
 - Infección pélvica de origen ginecológico.
 - Neumonía
 - **Posología(10,12):** diluir hasta obtener una concentración máxima de 200 mg/mL de piperacilina y 25 mg/mL de tazobactam. Infusión de 4 horas.
4.5 g cada 6 horas 18.0 g (4.0 g piperacilina/0.5 g tazobactam).
Dosis pediátrica:
2 – 9 meses: 80 mg piperacilina/10 mg tazobactam por Kg de peso cada 8 horas.
>9 meses, y peso <40 kg: 100 mg piperacilina/12.5 mg tazobactam por Kg de peso cada 8 horas.
Población pediátrica con peso >40Kg debe recibir la misma dosis que el adulto.
 - **Ajuste en insuficiencia renal:** con depuración de creatinina menor de 40 ml/min.
Depuración de creatinina 20-40 mL/min: 3.375 cada 6 horas.
Depuración de creatinina <20 mL/min: 2.25 g EV cada 6 horas.
Hemodiálisis: 2.25 g EV cada 8 horas. Agregar una dosis de 0.75 g (0.67 g piperacilina/0.08 g tazobactam) después de cada sesión de hemodiálisis.



Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria: 2.25 g EV cada 8 horas.
En población pediátrica no está determinada.

- **Ajuste en insuficiencia hepática:** no necesario.
- **Efectos adversos:**
 - Hematológicas:** sangrado, leucopenia. Mayor incidencia en pacientes con insuficiencia y renal y terapias prolongadas mayor a 21 días.
 - Neurológicas:** excitabilidad neuromuscular y convulsiones, reportado en pacientes con insuficiencia renal y en dosis mayores a las recomendadas.
Diarrea asociada a *Clostridium difficile*
Elevación de transaminasas.
- **Interacciones:**
 - Metotrexato:** su coadministración puede reducir la eliminación de metotrexato. Vigilar toxicidad por metotrexato.
 - Anticoagulantes:** su administración concomitante puede alterar la coagulación, vigilar manifestaciones de sangrado y el perfil de coagulación.
 - Vecuronio:** prolonga el bloqueo neuromuscular.
- **Observaciones:** No Aplica
- **Clindamicina:** pertenece a la familia de las lincosamidas. Es un derivado semisintético. Actúa a nivel de la subunidad ribosomal 50S, previniendo el ensamblaje y la transpeptidación y por lo tanto la síntesis de proteínas. Agente bacteriostático.(13)
 - **Presentación:** Formula parenteral de 600mg. Formula oral de 300mg
 - **Indicaciones:**
 - Infecciones por microorganismos anaerobios.
 - Infecciones de piel en pacientes alérgicos a los antibióticos betalactámicos.
 - Parte de la cobertura en terapia combinada para pacientes con pie diabético.
 - Infecciones en piel y tejido óseo producidas por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente comunitario.
 - Parte de la cobertura como tratamiento alternativo en terapia combinada para toxoplasmosis cerebral
 - **Posología:** La formulación parenteral puede ser diluida en 50mL de Cloruro de Sodio al 0,9% o Dextrosa al 5%. Velocidad de infusión no mayor a 30 mg/minuto. No debe ser infundido en bolos.
Adulto: 600mg – 900mg c/8horas.
Niños: 15 – 40 mg/kg/día (dividido en 3 – 4 dosis)
 - **Ajuste en insuficiencia renal:** no es necesaria
 - **Ajuste en insuficiencia hepática:** no es necesaria
 - **Efectos adversos:(13)**
 - Gastrointestinal:** dolor abdominal, náusea, y vómitos. Sabor metálico.
 - Diarrea asociada a *Clostridium difficile*:** colitis pseudomembranosa.(14–16)
 - Reacciones Hipersensibilidad:** Rash maculopapular y urticaria.
 - Piel y Mucosa:** Prurito, vaginitis.
 - **Interacciones:**
 - Agentes neuromusculares:** el uso concomitante podría incrementar la acción de bloqueo neuromuscular.

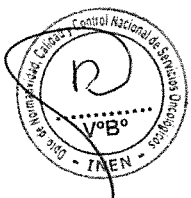
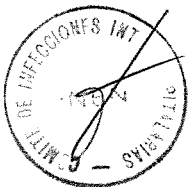
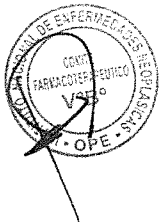


- **Observaciones:** no atraviesa la barrera hematoencefálica.
- **Colistina:** es un antibiótico polipeptídico. Se une a las moléculas aniónicas lipopolisacáridas por desplazamiento de calcio y magnesio de la membrana celular externa de las bacterias gram-negativas, cambiando la permeabilidad y provocando la muerte celular. (17)
 - **Presentación:** viales de polvo liofilizado, contiene 150mg de colistina base (1 mg de colistina equivale a 12,500 IU). Uso parenteral: endovenoso.
 - **Indicaciones (18):**
Infecciones por bacilos gramnegativos no fermentadores multidrogoresistentes tales como *Pseudomonas Aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*.
 - **Posología:** puede ser reconstituido con Cloruro de Sodio al 0,9%. Dosis de 2.5 - 5 mg/kg por día de colistina base dividido en 2 dosis.
 - **Ajuste en insuficiencia renal:**
Depuración de creatinina 50-79 ml/min: 2.5 – 3.8 mg/kg/día.
Depuración de creatinina 30-49 ml/min: 2.5 mg/kg/día.
Depuración de creatinina 10-29 ml/min: 1.5 mg/kg/día cada 36 horas.
 - **Ajuste en insuficiencia hepática:** no necesario.
 - **Efectos adversos:** (17)
Nefrotoxicidad
Disturbios neurológicos transitorios: parestesias, prurito generalizado, vértigo, mareos, enlentecimiento al hablar, confusión, ataxia, bloqueo neuromuscular que puede llegar a la apnea y falla respiratoria.
 - **Interacciones:**
Tener cuidado en la administración concomitante con fármacos nefrotóxicos.
Interfiere con la neurotransmisión a nivel de la unión neuromuscular al ser usado con aminoglucósidos.
Potencia el efecto de bloqueo neuromuscular: uso concomitante de relajantes musculares curariforme (tubocurarina), succinilcolina, galamina, y citrato de sodio.
Cefalotina: su uso concomitante puede potenciar la nefrotoxicidad asociada a Colistina
 - **Observaciones:** No Aplica

- **Caspofungina**

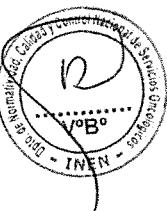
Una equinocandina, inhibe la síntesis de beta (1,3)-D-glucano, componente esencial de la pared celular de *Aspergillus* y *Candida*

- **Presentación:** 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. Conservar refrigerado (2 – 8 °C)(19)
Se reconstituye con cloruro de sodio al 0,9% o Lactato Ringer, en un volumen de 250 ml, o en perfusiones de volumen reducido en 100 ml; la concentración de la solución no debe exceder 0.5 mg/mL. No usar soluciones glucosadas
- **Indicaciones (20)(21):**
 - Tratamiento alternativo de la candidiasis y aspergilosis invasora, en pacientes adultos o pediátricos, neutropénicos o



no, que son refractarios o intolerantes a la Amfotericina B, formulaciones de lípidos de Amfotericina B.(22).

- Tratamiento de la aspergilosis invasora en pacientes adultos o pediátricos, neutropénicos o no, con contraindicación del uso de voriconazol.
- **Posología (23,24) (22):**
 Adultos: Día 1 dosis de carga inicial de 70 mg y dosis diaria de 50 mg
 De 12 meses a 17 años: Día 1 dosis de carga inicial de 70 mg/m² y dosis diaria de 50 mg/m².
 La duración del tratamiento se establecerá en función de la respuesta clínica del paciente. En general, hasta por lo menos 14 días después del último cultivo positivo.
- **Ajuste en insuficiencia renal:** no es necesario
- **Ajuste en insuficiencia hepática:**
 - En pacientes adultos con insuficiencia hepática moderada (escala de Child-Pugh 7 – 9): Día 1 dosis de carga inicial de 70 mg y dosis diaria de 35 mg.
 - No existe experiencia clínica en pacientes adultos con insuficiencia hepática grave (escala de Child-Pugh > 9) ni en pacientes pediátricos con cualquier grado de insuficiencia hepática.
- **Efectos adversos:**
 Función hepática anormal.
 En pacientes graves que usan múltiple medicación concomitante se ha observado disfunción hepática, hepatitis, y falla hepática
- **Interacciones:**
Ciclosporina: su coadministración puede provocar función hepática anormal.
Rifampicina: pueden requerir una dosis diaria de caspofungina de 70 mg.
 Pacientes adultos que reciben: nevirapina, efavirenz, carbamazepina, dexametasona, o fenitoina pueden requerir una dosis diaria de caspofungina de 70 mg.
 Pacientes pediátricos que reciben fármacos como: rifampicina, efavirenz, carbamazepina, dexametasona, o fenitoina pueden requerir una dosis diaria de 70 mg/m² (no exceder 70 mg diarios).
- **Observaciones:** No Aplica
- **Anidulafungina:**
 Inhibe selectivamente a la enzima 1,3-β-D glucanosintetasa, la cual inhibe la formación del 1,3-β-D glucano, un componente esencial de la pared celular fúngica. Anidulafungina ha demostrado actividad fungicida frente a especies de *Candida* (menor actividad in vitro contra *C. parapsilosis*).
 - **Presentación:** endovenosa. Polvo liofilizado, de 100 mg de anidulafungina. Cada vial puede ser diluida en 100cc de Cloruro de sodio al 0,9% o Dextrosa al 5%. La solución diluida contiene 0,77 mg/ml de anidulafungina. La velocidad de perfusión no debe ser mayor de 1,1 mg/minuto, es decir 1 vial (dosis de 100mg) diluido debe ser infundido en un tiempo mínimo de 90 minutos. (25)
 - **Indicaciones:**

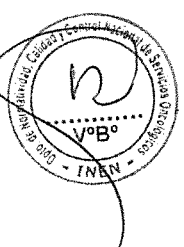
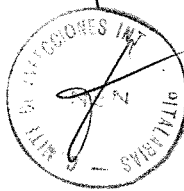


Tratamiento de candidiasis invasiva en pacientes adultos no neutropénicos, con insuficiencia hepática y/o renal (25)(20)(26).
Terapia alternativa en pacientes adultos con candidiasis esofágica (20,27).

- **Posología: (28)**
Dosis de carga única de 200 mg el primer día, luego 100 mg cada 24 horas.
La duración del tratamiento se establecerá en función de la respuesta clínica del paciente. En fungemia, hasta por lo menos 14 días después del último cultivo positivo (28).
- **Ajuste en insuficiencia renal:** no necesaria (27)
- **Ajuste en insuficiencia hepática:** no necesaria (27)
- **Efectos adversos: (27)**
Incremento de las enzimas hepáticas.
Hipokalemia
Casos aislados de hepatitis, disfunción hepática importante o empeoramiento del fallo hepático (no relación causal con el fármaco establecido)
- **Interacciones:** no descritas.
- **Observaciones:** No Aplica

- **Posaconazol:** derivados de triazol. Inhibe la enzima lanosterol 14 α -desmetilasa (CYP51), que cataliza una etapa esencial en la biosíntesis de ergosterol.

- **Presentación:** suspensión oral, con una concentración de 40mg/ml.
- **Indicaciones (22) (29):**
Tratamiento de segunda línea en aspergilosis invasiva.
Mucormicosis: tratamiento alternativo inclusive en pacientes onco-hematológicos.
Fusariosis tratamiento alternativo inclusive en pacientes onco-hematológicos.
Cromoblastomicosis y micetoma en pacientes con enfermedad resistente a itraconazol, o en pacientes que son intolerantes a itraconazol.
Candidiasis orofaríngea y esofágica (20): tratamiento alternativo en infecciones refractarias a fluconazol.
- **Posología:** Cada dosis debe administrarse durante o inmediatamente después de una comida, o un suplemento alimenticio.
Enfermedad fúngica invasiva: 400mg cada 12 horas. Duración del tratamiento será evaluada en cada caso.
Candidiasis orofaríngea: dosis inicial de 200 mg (5 mL) el primer día, luego 100 mg (2.5 mL) cada 24 horas por 13 días.
Candidiasis orofaríngea Refractaria a itraconazol y/o fluconazol: 400 mg (10 mL) cada 12 horas.
- **Ajuste en insuficiencia renal:** no es necesario
- **Ajuste en insuficiencia hepática:** no es necesario
- **Efectos adversos:**
Náuseas, vómitos, diarrea, pirexia.
Función hepática anormal



Arritmias
Prolongación del intervalo QT.

○ **Interacciones:**

Fármacos que disminuyen su concentración:

- ✓ Rifabutin (300 mg una vez al día) e inductores similares (por ejemplo rifampicina)
- ✓ Efavirenz (400 mg una vez al día)
- ✓ Fosamprenavir:
- ✓ Fenitoína
- ✓ Antagonistas del receptor H2 e inhibidores de la bomba de protones

Se contraíndica su coadministración con:

- ✓ **Terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, halofantrina y quinidina (sustratos del CYP3A4):** prolongación del intervalo QTc y raros casos de torsades de pointes.
- ✓ **Alcaloides del ergot (ergotamina y dihidroergotamina):** ergotismo.
- ✓ Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (simvastatina, lovastatina y atorvastatina): rabdomiólisis
- ✓ **Alcaloides de la vinca (vincristina y vinblastina):** neurotoxicidad. Si se administran simultáneamente, se recomienda considerar el ajuste de la dosis de los alcaloides de la vinca.

Posaconazol incrementa su concentración:

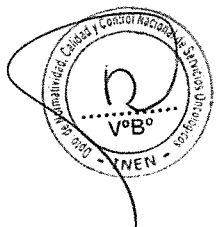
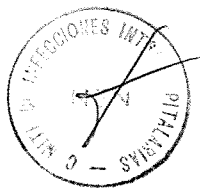
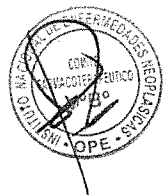
- ✓ **Sirolimus:**
- ✓ Ciclosporina: nefrotoxicidad.
- ✓ **Tacrolimus:**
- ✓ Inhibidores de la proteasa del VIH:
- ✓ **Midazolam y otras benzodiazepinas metabolizadas por CYP3A4:** (midazolam, triazolam, alprazolam): riesgo de sedación prolongada.
- ✓ Bloqueantes de los canales de calcio metabolizados a través del CYP3A4 (por ejemplo diltiazem, verapamilo, nifedipino, nisoldipino):
- ✓ **Digoxina:**
- ✓ **Sulfonilureas:** riesgo de hipoglicemia

○ **Observaciones:** no información suficiente sobre uso en niños.

● **Ganciclovir:**

Ganciclovir es un análogo nucleósido de la 2'-deoxyguanosina, la cual inhibe la replicación del virus herpes. Ganciclovir ha mostrado ser activo contra Citomegalovirus (CMV).

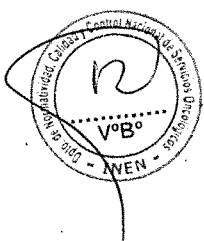
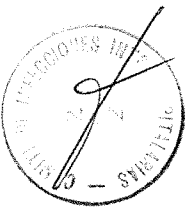
- **Presentación (31):** polvo liofilizado de 500mg para aplicación endovenosa, debe ser reconstituido a una concentración máxima de 50 mg/mL y diluido en soluciones como: Cloruro de Sodio 0.9%, Dextrosa 5%, Lactato de Ringer. Una vez preparada la solución debe ser refrigerada y ser conservada no más de 24 horas.
- **Indicaciones:** antiviral de primera elección en el tratamiento de infecciones por Citomegalovirus, tales como: retinitis, neumonía, enfermedad gastrointestinal, etc.(32)



- **Posología (32)(33):**
Dosis de inducción: vía endovenosa, dosis 5 mg/kg (infusión constante en más de 1 hora) cada 12 horas por 14 a 21 días
Dosis de mantenimiento: vía endovenosa, dosis 5 mg/kg (infusión constante en más de 1 hora) cada 24 horas en forma diaria. Duración a ser evaluada en forma individual.
- **Ajuste en insuficiencia renal (30)(34):**

Depuración creatinina	Inducción	Mantenimiento
50 – 69 ml/min	2.5mg/Kg/dosis c/12hrs	2.5mg/Kg/dosis c/24hrs
25 - 49 ml/min	2.5mg/Kg/dosis c/24hrs	1.25mg/Kg/dosis c/24hrs
10 - 24 ml/min	1.25mg/Kg/dosis c/24hrs	0.625mg/Kg/dosis c/24hrs
<10 ml/min	1.25mg/Kg/dosis 3veces por sem. Después hemodiálisis.	0.625mg/Kg/dosis 3veces por sem. Después hemodiálisis.

- **Ajuste en insuficiencia hepática:** no es necesaria
- **Efectos adversos (35):** los principales son:
Hematológico: citopenias,
Urogenital: aumento de creatinina, función renal anormal.
También se han reportado otros en menor incidencia (31).
Generales: astenia, dolor torácico, edema, cefalea, inflamación en el sitio de inyección, malestar, pérdida de peso.
Digestivo: incremento de transaminasas, estomatitis, constipación, dispepsia.
Aparato respiratorio: tos, disnea
Sistema Nervioso: ansiedad, confusión, depresión, mareos, insomnio, convulsiones, somnolencia, pensamientos anormales, temblor. Visión anormal, disgeusia, tinnitus, desórdenes del vítreo.
Piel: alopecia, piel seca.
Aparato Cardiovascular: hipertensión, flebitis, vasodilatación.
Aparato musculoesquelético: artralgia, calambres, mialgia, miastenia.
- **Interacciones (31):**
Didanosina: se incrementa su concentración al ser coadministrada con ganciclovir.
Zidovudina: ambos pueden causar citopenias
Imipenem-cilastatin (35): se han reportado convulsiones generalizadas en pacientes que reciben ambas drogas. Debe valorarse riesgo beneficio al usar ambas.
- **Observaciones:** No Aplica
- **Oseltamivir:** antiviral inhibidor de la Neuraminidasa. Aprobado por la FDA y la EMA para el tratamiento de la influenza (36).
 - **Presentación:** Oral, capsulas de 75mg.



- **Indicaciones:** tratamiento de la influenza, idealmente dentro de las 48 horas de inicio del cuadro.

- **Pacientes inmunocompetentes (37):**

- **Adultos:** 75 mg cada 12 horas por 5 días

- **Niños:**

- Menores de 1 año 3 mg/kg/dosis cada 12 horas.
 - 15 kg o menos 30 mg cada 12 horas
 - 15.1 kg a 23 kg 45 mg cada 12 horas
 - 23.1 kg a 40 kg 60 mg cada 12 horas
 - 40.1 kg o más 75 mg cada 12 horas

- **Pacientes con transplante de órgano sólido:** tratamiento igual que en pacientes inmunocompetentes (38).

- **Pacientes onco-hematológicos (39,40):**

No neutropénicos: Adultos 75 mg vía oral cada 12 horas por 10 días (41).

Neutropénicos y críticamente enfermos: Adultos 150 mg vía oral cada 12 horas por 10 días (41).

Efectos adversos (36)(42):

Gastrointestinales: náuseas y vómitos.

Reacciones de hipersensibilidad: anafilaxia y reacciones dérmicas como NET, Síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme han sido reportados.

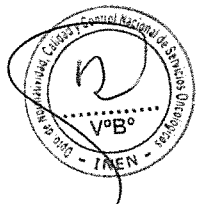
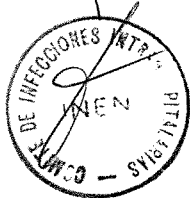
Eventos neuropsiquiátricos: reportes de delirium y comportamiento sin llegar a determinar su causa.

- **Ajuste en insuficiencia renal:** ajuste de dosis para pacientes con depuración de creatinina entre 10 y 30 mL/min a 75mg 1 vez al día. No datos disponibles en depuración menor a la mencionada o en pacientes en hemodiálisis.
- **Ajuste en insuficiencia hepática:** no es necesario.
- **Interacciones:** no determinadas aun.
- **Observaciones:** no estudios en niños menores de 2 semanas de edad

- **Ertapenem:**

Pertenece a la familia de carbapenems, el cual inhibe la síntesis de la pared celular durante la transeptidación uniéndose a las PBP, con mayor afinidad hacia las PBP-2 y 3.

- **Presentación:** endovenoso, viales de 1g.
- **Indicaciones:** tratamiento de infecciones producidas por bacilos gramnegativos productores de betalactamasas (No *Pseudomonas*), (43) las cuales no produzcan sepsis severa, shock séptico. Están aprobadas por la FDA en las siguientes fuentes de infección. (44)
Infección intra-abdominal.
Infecciones de piel y tejidos blandos, sin compromiso óseo.
Neumonía
Infecciones del tracto urinario
Infecciones agudas pélvicas



- **Posología:** no diluir en Dextrosa. Aplicación endovenosa o intramuscular.
 - Adultos y niños > 13 años: 1g cada 24 horas.
 - Niños de 3 meses a 12 años: 15 mg/kg cada 12 horas (no más de 1 g/día).
- **Efectos adversos:**

Gastrointestinales: diarrea asociada a *Clostridium difficile*.

Reacciones de hipersensibilidad: anafilaxia y reacciones dérmicas han sido reportados.

Convulsiones: en pacientes con enfermedad previa del SNC y en pacientes con insuficiencia renal.
- **Ajuste en insuficiencia renal:**

El ajuste de dosis para pacientes con depuración de creatinina <30mL/min es 500 mg cada 24 horas.

En pacientes en hemodiálisis: Si Ertapenem es administrado dentro de las 6 horas anteriores a la sesión de hemodiálisis se recomienda una dosis adicional de 150mg posterior a ésta.

No datos disponibles en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.
- **Ajuste en insuficiencia hepática:** no es necesario.
- **Interacciones:**

Ácido Valproico: Su administración concomitante puede disminuir los niveles séricos de ácido valproico

Probenecid: interfiere con la secreción tubular activa del Ertapenem, elevando sus niveles séricos.
- **Observaciones:** no estudios en niños menores de 3 meses de edad

- **Voriconazol:**

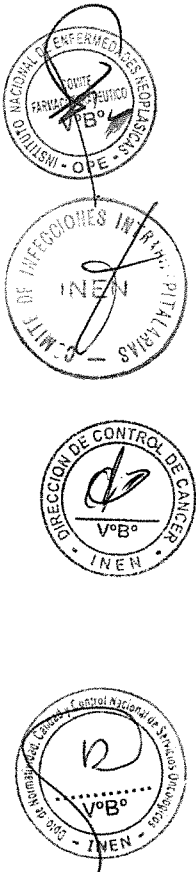
Antifúngico, pertenece a la familia de los triazoles. Su acción es a través de la inhibición de la biosíntesis del ergosterol.

- **Presentación:** endovenoso, viales de 200mg. Vía oral tabletas de 200mg.
- **Indicaciones:** (45)

Tratamiento de elección de aspergilosis invasora, sea en pacientes neutropénicos o no.

Tratamiento de infecciones fúngicas graves por *Scedosporium spp.* y *Fusarium spp.*
- **Posología:** diluir en Cloruro de Sodio al 0,9%. Infundir entre 1 a 2 horas.(45)
 - Adultos y niños > 13 años: 6mg/kg/ dosis cada 12 horas el primer día, luego 4 mg/kg/dosis cada 12 horas.
 - No aprobada en niños menores de 12 años.
 - Al realizar el cambio a vía oral: 200mg vo cada 12 horas.
 - Pacientes neutropénicos: usar en forma endovenosa, ya que la vía oral no asegura los mismos niveles séricos.
- **Efectos adversos:**

Neuritis óptica: visión anormal, cambios en la visión del color y/o fotofobia.



Reacciones de hipersensibilidad: anafilaxia y reacciones dérmicas han sido reportados.

- **Ajuste en insuficiencia renal:**
Evitar su uso en pacientes con depuración de creatinina <50mL/min.
No datos disponibles en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.
- **Ajuste en insuficiencia hepática:**
En pacientes con insuficiencia hepática Child A y B, debe usarse la misma dosis de carga (6mg/Kg/dosis cada 12 horas el primer día), y la dosis de mantenimiento reducirse a la mitad (2 mg/Kg/dosis cada 12 horas).
No hay datos suficientes para pacientes con insuficiencia hepática severa.
- **Interacciones: (46)**
Contraindicada
 - Terfenadina, astemizol, cisapride, pimozide o quinidina: incrementa su concentración plasmática, prolongando el intervalo QT y Torsade de Pointes.
 - Sirolimus: incrementa su concentración plasmática.
 - Rifampin, carbamazepina y barbitúricos de acción prolongada: disminuyen la concentración plasmática del voriconazol.
 - Alcaloides del ergot (ergotamina y dihidroergotamina): incrementa la concentración plasmática de alcaloides del ergot, ergotismo
 - Rifabutina: su coadministración incrementa los niveles séricos de rifabutina y disminuye los niveles séricos de voriconazol.
 - Alcaloides de la vinca (Vincristina): incrementa los niveles plasmáticos de la vincristina, provocando neurotoxicidad.
 - Ritonavir: disminuyen la concentración plasmática del voriconazol.

Ciclosporina: incrementa los niveles séricos de ciclosporina, nefrotoxicidad.

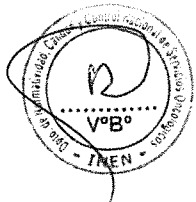
Tacrolimus: incrementa los niveles séricos

Hipoglicemiantes orales: hipoglicemia

Inhibidores no nucleótidos transcriptasa reversa: (TARGA)

Observaciones:

- **Anfotericina B complejo lipídico:**
Antifúngico, pertenece a la familia de los polienos. Su acción es a través de la unión al ergosterol y su posterior disrupción. (46,47)
 - **Presentación:** endovenoso, viales de 100mg (5mg/ml).
 - **Indicaciones:**
Tratamiento alternativo de aspergilosis invasora, en pacientes intolerantes a la formulación de deoxicolato.(29)
Tratamiento alternativo de candidiasis invasora, en pacientes intolerantes a la formulación de deoxicolato.(20)
Tratamiento alternativo de criptococosis, en pacientes intolerantes a la formulación de deoxicolato.(48)
 - **Posología:** diluir en 500ml de Dextrosa al 5%. Infundir en 6 horas.
 - Adultos: 5mg/kg/día cada 24 horas.
 - No aprobada en niños menores de 12 años.



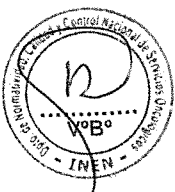
Usar premedicación antes de la infusión de Anfotericina B(47):

- Infusión de 500ml ClNa 0.9% 30 minutos antes.
 - Hidrocortisona 100mg o Clorfeniramina 10mg endovenoso STAT.
 - Acetaminofén 1g vía oral.
- **Efectos adversos(47):**
Reacciones relacionadas a la infusión: Fiebre, flebitis, escalofríos, hipotensión.
Nefrotoxicidad
Alteraciones electrolíticas: hipomagnesemia, hipokalemia.
Nauseas, vómitos
Hipertransaminasemia.
Reacciones de hipersensibilidad: anafilaxia y reacciones dérmicas han sido reportados.
- **Ajuste en insuficiencia renal:**
 No es necesario. No corrección en hemodiálisis
 No datos disponibles en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.
- **Ajuste en insuficiencia hepática:**
 No hay datos suficientes es necesario.
- **Interacciones:**
 Digoxina:
 Agentes nefrotóxicos: aminoglucósidos, cidofovir, foscarnet,
 Diuréticos:
 Agentes nefrotóxicos:
- **Observaciones:** debido a las reacciones adversas descritas, vigilar los niveles séricos de magnesio y potasio, así como la función renal periódicamente. Reponer adecuadamente potasio y magnesio de acuerdo a los valores de cada paciente en soluciones separadas.

○ **Ciprofloxacino:**

Es una fluoroquinolona. Actúa inhibiendo enzimas (topoisomerasas) indispensables en la síntesis del ADN y probablemente por fragmentación del ADN cromosómico.(49,50)

- Presentación: Uso parenteral viales de 200mg y vía oral tabletas de 500mg.
- Indicaciones:
 Infecciones por *Shigella*
 Infecciones del tracto urinario por bacilos gramnegativos sensibles.
 Prostatitis por bacilos gramnegativos sensibles.
- Posología: puede ser reconstituido con Cloruro de Sodio al 0,9% o dextrosa al 5%. Infusión de 1 hora
 Dosis de 400mg EV cada 12horas.
 Dosis de 500mg VO cada 12 horas.
- Ajuste en insuficiencia renal:
 Depuración de creatinina ≥ 30 ml/min: igual dosis
 Depuración de creatinina 5-29 ml/min: 200-400 mg cada 18-24 horas.



- Ajuste en insuficiencia hepática: no necesario. No hay información suficiente en insuficiencia hepática aguda.
- Efectos adversos:(51)
Exacerbación de miastenia gravis.
Tendinopatía y ruptura del tendón.
Neuropatía periférica.
- Interacciones:(51)
Ciclosporina: eleva la creatinina sérica.
Metotrexato: incrementa los niveles plasmáticos de metotrexato.
Tizanidina: el uso concomitante potencia el efecto hipotensor y sedante de tizanidina.
Teofilina: el uso concomitante potencia los efectos adversos de la teofilina.
Fenitoína: se alteran los niveles séricos de fenitoína (elevación o disminución).
Antidiabéticos orales: se ha reportado hipoglicemia, especialmente con el uso de sulfonilureas.
Anticoagulantes Orales: el efecto anticoagulante puede potenciarse.
- Observaciones:

6.5. COMPLICACIONES

- Las reacciones adversas descritas para cada uno de los medicamentos mencionadas

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA

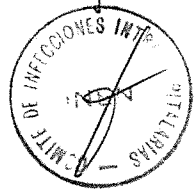
- No aplica

6.7. FLUXOGRAMA

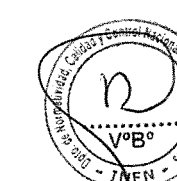
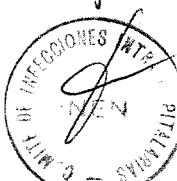
VII. ANEXOS

VIII. BIBLIOGRAFÍA

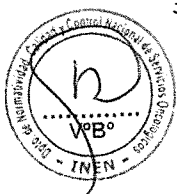
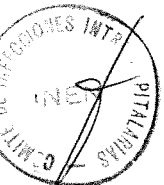
1. OMS | Resistencia a los antimicrobianos (RAM) [Internet]. WHO. [cited 2014 Jan 31]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/index.html>
2. Cuellar LE, Fernandez-Maldonado E, Rosenthal VD, Castaneda-Sabogal A, Rosales R, Mayorga-Espichan MJ, et al. Device-associated infection rates and mortality in intensive care units of Peruvian hospitals: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium. *Rev Panam Salud Pública*. 2008 Jul;24(1):16–24.
3. Fresnadillo Martínez MJ, García García MI, García Sánchez E, García Sánchez JE. Los carbapenems disponibles: Propiedades y diferencias. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2010 Sep;28:53–64.
4. Jaruratanasirikul S, Limapichat T, Jullangkoon M, Aeinlang N, Ingviya N, Wongpoowarak W. Pharmacodynamics of meropenem in critically ill patients with febrile neutropenia and bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents*. 2011 Sep;38(3):231–6.



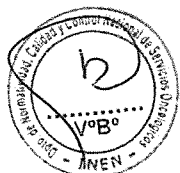
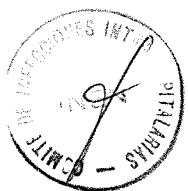
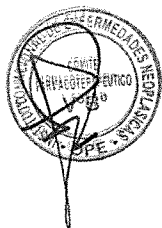
5. Lortholary O, Lefort A, Tod M, Chomat A-M, Darras-Joly C, Cordonnier C. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of antibacterial drugs in the management of febrile neutropenia. *Lancet Infect Dis*. 2008 Oct;8(10):612–20.
6. San Antonio Arce V, Joyanes Abancens B. Meropenem y ácido valproico: una interacción a recordar. *An Pediatr*. 2009 Feb;70(2):193–4.
7. Lamoth F, Buclin T, Csajka C, Pascual A, Calandra T, Marchetti O. Reassessment of Recommended Imipenem Doses in Febrile Neutropenic Patients with Hematological Malignancies. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Dec 1;53(2):785–7.
8. Giannoni E, Moreillon P, Cotting J, Moessinger A, Bille J, Décosterd L, et al. Prospective Determination of Plasma Imipenem Concentrations in Critically Ill Children. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Jul 1;50(7):2563–8.
9. Gould FK. Linezolid: safety and efficacy in special populations. *J Antimicrob Chemother*. 2011 May 1;66(suppl 4):iv3–iv6.
10. Álvarez JC, Cuervo SI, Garzón JR, Gómez JC, Díaz JA, Silva E, et al. Pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam in cancer patients with hematological malignancies and febrile neutropenia after chemotherapy. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2013;14:59.
11. Paul M, Yahav D, Bivas A, Fraser A, Leibovici L. Anti-pseudomonal beta-lactams for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia: comparison of beta-lactams. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(11):CD005197.
12. Sturm AW, Allen N, Rafferty KD, Fish DN, Toschlog E, Newell M, et al. Pharmacokinetic analysis of piperacillin administered with tazobactam in critically ill, morbidly obese surgical patients. *Pharmacotherapy*. 2014 Jan;34(1):28–35.
13. David Guay. Update on clindamycin in the management of bacterial, fungal and protozoal infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(14):2401–44.
14. Owens, Jr. RC, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-Associated Risk Factors for *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis*. 2008 Jan 15;46(s1):S19–S31.
15. Hensgens MPM, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Dec 6;67(3):742–8.
16. Brown KA, Khanafer N, Daneman N, Fisman DN. Meta-Analysis of Antibiotics and the Risk of Community-Associated *Clostridium difficile* Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 May 1;57(5):2326–32.
17. Falagas M., Kasiakou S. Colistin: The Revival of Polymyxins for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1333–41.
18. Durakovic N, Radojic V, Boban A, Mrsic M, Sertic D, Serventi-Seiwerth R, et al. Efficacy and safety of colistin in the treatment of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients with hematologic malignancy: a matched pair analysis. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2011;50(9):1009–13.



19. U.S. Food and Drug Administration. Caspofungin. FDA Application Approval No.(NDA) 021227 [Internet]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/21227s015lbl.pdf
20. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009 Mar 1;48(5):503–35.
21. Jarque I, Tormo M, Bello JL, Rovira M, Batlle M, Julià A, et al. Caspofungin for the treatment of invasive fungal disease in hematological patients (ProCAS Study). Med Mycol. 2013 Feb;51(2):150–4.
22. Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Böhme A, Ruhnke M, Buchheidt D, Cornely OA, Einsele H, et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients--recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Ann Hematol. 2009 Feb;88(2):97–110.
23. Nucci M, Thompson-Moya L, Guzman-Blanco M, Tiraboschi IN, Cortes JA, Echevarría J, et al. Recommendations for the management of candidemia in adults in Latin America. Rev Iberoam Micol. 2013 Jul;30(3):179–88.
24. Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. 2011 May;29(5):345–61.
25. European Medicines Agency. Anidulafungin. EMA.SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. [Internet]. 2013. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000788/WC500020673.pdf
26. Borges Sá M, Garnacho Montero J. [Role of anidulafungin in critically ill patients]. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. 2008 Dec;26 Suppl 14:35–43.
27. Azanza JR, Montejo M. [Pharmacokinetics and pharmacodynamics: interactions and adverse effects. Comparison with other echinocandins]. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. 2008 Dec;26 Suppl 14:14–20.
28. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. Clin Microbiol Infect. 2012 Dec 3;18:19–37.
29. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2008 Feb 1;46(3):327–60.
30. Santos Luna F, Carratalà J. Tratamiento de la enfermedad por citomegalovirus. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. 2011 Dec;29:65–9.



31. U.S. Food and Drug Administration. GANCICLOVIR SODIUM. FDA Application Approval No.019661 [Internet]. 2006. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/019661s030lbl.pdf
32. Boeckh M, Ljungman P. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*. 2009 Jun 4;113(23):5711–9.
33. Eid AJ, Razonable RR. New Developments in the Management of Cytomegalovirus Infection after Solid Organ Transplantation: Drugs. 2010 May;70(8):965–81.
34. Torre-Cisneros J, Fortún J, Aguado JM, de la Cámara R, Cisneros JM, Gavaldá J, et al. [Consensus document from GESITRA-SEIMC on the prevention and treatment of cytomegalovirus infection in transplanted patients]. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2005 Sep;23(7):424–37.
35. Noble S, Faulds D. Ganciclovir. An update of its use in the prevention of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Drugs*. 1998 Jul;56(1):115–46.
36. FDA. Oseltamivir.FULL PRESCRIBING INFORMATION. Reference ID: 3251993 [Internet]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021087s061,021246s044lbl.pdf
37. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, et al. Seasonal Influenza in Adults and Children—Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009 Apr 15;48(8):1003–32.
38. López-Medrano F, Cordero E, Gavaldá J, Cruzado JM, Marcos MÁ, Pérez-Romero P, et al. Management of influenza infection in solid-organ transplant recipients: Consensus statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2013 Oct;31(8):526.e1–526.e20.
39. Choi S-M, Boudreault AA, Xie H, Englund JA, Corey L, Boeckh M. Differences in clinical outcomes after 2009 influenza A/H1N1 and seasonal influenza among hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*. 2011 May 12;117(19):5050–6.
40. Casper C, Englund J, Boeckh M. How I treat influenza in patients with hematologic malignancies. *Blood*. 2010 Feb 18;115(7):1331–42.
41. Shah DP, Ghantaji SS, Mulanovich VE, Ariza-Heredia EJ, Chemaly RF. Management of respiratory viral infections in hematopoietic cell transplant recipients. *Am J Blood Res*. 2012;2(4):203–18.
42. Dutkowski R, Thakrar B, Froehlich E, Suter P, Oo C, Ward P. Safety and pharmacology of oseltamivir in clinical use. *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp*. 2003;26(11):787–801.
43. Wu U-I, Chen W-C, Yang C-S, Wang J-L, Hu F-C, Chang S-C, et al. Ertapenem in the treatment of bacteremia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing



Escherichia coli: a propensity score analysis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2012 Jan;16(1):e47–52.

44. Ertapenem_Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products [Internet]. [cited 2014 Feb 20]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#labelinfo
45. FDA. Voriconazol Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products [Internet]. [cited 2014 Feb 20]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory
46. Lumbreras C, Lizasoain M, Aguado JM. [Systemic antifungal agents]. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2003 Sep;21(7):366–379; quiz 380, 390.
47. Ruiz-Camps I, Cuenca-Estrella M. Antifúngicos para uso sistémico. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2009 Jun;27(6):353–62.
48. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010 Feb 1;50(3):291–322.
49. Alós J-I. [Quinolones]. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2009 May;27(5):290–7.
50. Cheng G, Hao H, Dai M, Liu Z, Yuan Z. Antibacterial action of quinolones: from target to network. *Eur J Med Chem*. 2013 Aug;66:555–62.
51. Ciprofloxacin. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products [Internet]. [cited 2014 Feb 17]. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=CIPRO>

