

Comparación de ceftazidima-amikacina contra imipenem en el tratamiento de fiebre neutropénica

De la Cruz-Castillejos JC¹, Hernández-Fernández C¹, Alegría-Baños J¹, Heredia-Vázquez DJ¹, García-Cañas IE¹, Osorio-Pérez D¹, Reyes-Cetina IL¹, Magdaleno-Lara G², Cruz-Rico J³, Tejeda-Romero M³, Vázquez-Zamora C⁴

Resumen

ANTECEDENTES: la fiebre neutropénica es una de las principales complicaciones del tratamiento oncológico y es causa importante de morbilidad y mortalidad; afecta a más de 80% de los pacientes con neoplasias hematológicas durante el primer ciclo de quimioterapia. El tratamiento consiste en antibióticos de amplio espectro con respuestas terapéuticas heterogéneas.

OBJETIVO: determinar el tiempo promedio de la desaparición de la fiebre después de la administración de la primera dosis del antibiótico.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, efectuado del 1 de mayo al 24 de septiembre de 2014, en el que los pacientes se distribuyeron al azar para recibir tratamiento con ceftazidima-amikacina o imipenem durante 10 días. Se registraron la temperatura y fiebre. Se tomaron hemocultivos previo al tratamiento y a las 48 horas en caso de persistencia de fiebre. Se registraron todos los hemocultivos con crecimiento bacteriano.

RESULTADOS: se evaluaron 31 pacientes, de 17 a 61 años de edad (promedio de 33.6 ± 13.9); 15 pacientes recibieron ceftazidima-amikacina (48.4%) y 16 pacientes imipenem (51.6%). El tiempo promedio de remisión de la fiebre fue de 11.2 ± 16.3 vs 9.6 ± 14.8 horas ($p = 0.6$) en el grupo de ceftazidima-amikacina e imipenem, respectivamente.

CONCLUSIONES: no hubo diferencia en el tiempo de mejoría clínica entre los pacientes tratados con imipenem o ceftazidima-amikacina. Ambos esquemas antimicrobianos fueron igual de eficaces para el tratamiento de la fiebre neutropénica secundaria a quimioterapia.

PALABRAS CLAVE: fiebre, neutropenia, antibiótico de amplio espectro.

¹ Servicio de Medicina Interna.

² Servicio de Unidad de Cuidados Intensivos.

³ Servicio de Hematología.

⁴ Servicio de Infectología.

Hospital Juárez de México, Ciudad de México.

Recibido: 6 de marzo 2017

Aceptado: julio 2017

Correspondencia

Dr. Juan Carlos De la Cruz Castillejos
jccc_azul@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

De la Cruz-Castillejos JC, Hernández-Fernández C, Alegría-Baños J, Heredia-Vázquez DJ y col. Comparación de ceftazidima-amikacina contra imipenem en el tratamiento de fiebre neutropénica. Med Int Méx. 2017 nov;33(6):715-722.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i6.1315>

Med Int Méx. 2017 November;33(6):715-722.

Comparison of ceftazidime/amikacin vs imipenem in the treatment of neutropenic fever.

De la Cruz-Castillejos JC¹, Hernández-Fernández C¹, Alegría-Baños J¹, Heredia-Vázquez DJ¹, García-Cañas IE¹, Osorio-Pérez D¹, Reyes-Cetina IL¹, Magdaleno-Lara G², Cruz-Rico J³, Tejeda-Romero M³, Vázquez-Zamora C⁴

Abstract

BACKGROUND: Neutropenic fever is one of the major complications of cancer treatment and it is an important cause of morbidity and mortality. It occurs in more than 80% of patients with hematologic malignancies during the first cycle of chemotherapy. Treatment consists on broad-spectrum antibiotics with heterogeneous therapeutic responses.

OBJECTIVE: To determine the average time for disappearance of fever after the administration of the first dose of antibiotics.

MATERIAL AND METHOD: A prospective, randomized, double blind study was conducted. Patients were randomized to receive treatment with ceftazidime/amikacin or imipenem for 10 days. A record of temperature and fever was kept. Blood cultures prior to treatment and at 48 hours were taken in case of persistent fever. All blood cultures were recorded for bacterial growth.

RESULTS: Were evaluated 31 patients with ages between 17 and 61 years (mean 33.6 ± 13.9). Fifteen patients received ceftazidime/amikacin (48.4%) and 16 patients imipenem (51.6%). The average time of remission of fever was 11.2 ± 16.3 vs 14.8 ± 9.6 hours ($p = 0.6$) for the ceftazidime/amikacin and imipenem group, respectively.

CONCLUSIONS: There was no difference about the time of clinical improvement among patients treated with imipenem or ceftazidime/amikacin. Both antimicrobials schemes were equally effective for the treatment of secondary neutropenic fever chemotherapy.

KEYWORDS: fever; neutropenia; broad-spectrum antibiotic

¹ Servicio de Medicina Interna.

² Servicio de Unidad de Cuidados Intensivos.

³ Servicio de Hematología.

⁴ Servicio de Infectología.

Hospital Juárez de México, Ciudad de México.

Correspondence

Dr. Juan Carlos De la Cruz Castillejos
jccc_azul@hotmail.com

ANTECEDENTES

A pesar de los grandes avances en la prevención y el tratamiento, la fiebre neutropénica sigue

siendo una de las principales complicaciones del tratamiento quimioterapéutico contra el cáncer y es causa importante de morbilidad.¹ La fiebre ocurre frecuentemente durante la neutropenia

inducida por la quimioterapia: 10 a 50% de los pacientes con tumores sólidos y más de 80% de los que padecen neoplasias hematológicas tendrán fiebre asociada con neutropenia durante el primer ciclo de quimioterapia. La mayoría de los pacientes no tendrá causa infecciosa documentada. Las infecciones clínicamente documentadas ocurren en 20 a 30% de los episodios febriles; los sitios comunes de infección incluyen el tubo gastrointestinal, los pulmones y la piel. La bacteriemia ocurre en 10 a 25% de todos los pacientes, en los que la mayor parte de los episodios ocurrió en el escenario de una neutropenia prolongada y profunda (cuenta absoluta de neutrófilos < 100 neutrófilos/mm³).² Los cultivos deben tomarse durante o inmediatamente después de la exploración física, al menos dos muestras sanguíneas para hemocultivo, ya sea: 1) una muestra obtenida de vena periférica y la otra obtenida de catéter venoso central (preferido); 2) dos muestras obtenidas de dos sitios diferentes de venas periféricas; 3) ambas muestras pueden obtenerse a través de catéter.

Todos los pacientes con fiebre neutropénica deben tratarse empíricamente con antibióticos de amplio espectro ante la sospecha de infección porque el retraso en el tratamiento conlleva alta mortalidad, este enfoque es necesario porque en la actualidad no existen pruebas diagnósticas rápidas, sensibles o específicas para diferenciar causa infecciosa de fiebre, de causas no infecciosas en el paciente con fiebre neutropénica inducida por quimioterapia.³⁻⁵

El tratamiento inicial se basa en un antibiótico intravenoso, se recomiendan los agentes β -lactámicos antipseudomónicos como cefepime o ceftazidima,⁶⁻⁸ un carbapenémico (imipenem-cilastatina o meropenem) o piperacilina-tazobactam como primera línea.^{9,10} El tratamiento con la combinación de antibióticos intravenosos no se recomienda de rutina. Puede considerarse un agente antipseudomónico combinado con un aminoglucósido,

aunque su administración puede asociarse con mayores efectos adversos, como toxicidad ótica y renal.¹¹⁻¹³

Debido a que no existen estudios que respalden la prescripción del esquema con ceftazidima-amikacina como tratamiento empírico de primera elección en pacientes con fiebre neutropénica, el objetivo de este estudio fue determinar la eficacia del tratamiento con ceftazidima-amikacina comparado contra imipenem durante 10 días en pacientes con fiebre neutropénica secundaria a quimioterapia.

El objetivo fue determinar la eficacia del tratamiento con ceftazidima y amikacina comparado con imipenem, administrados durante 10 días para la mejoría clínica, en pacientes con fiebre neutropénica secundaria a quimioterapia, medido el tiempo promedio en horas para la desaparición de la fiebre después de la administración de la primera dosis del antibiótico.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio comparativo, aleatorizado, longitudinal, prospectivo y doble ciego, efectuado del 1 de mayo al 24 de septiembre de 2014. La población de estudio incluyó a pacientes hospitalizados en el servicio de Hematología del Hospital Juárez de México, de cualquier género, con edad entre 17 y 70 años, que tuvieran diagnóstico de malignidad hematológica en tratamiento con cualquier esquema de quimioterapia con cuenta absoluta de neutrófilos ≤ 500 cél/mm³ en el frotis de sangre periférica y que tuvieran temperatura $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ en una sola toma o $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ persistente en un periodo de una hora.

En cada paciente se cuantificó la fiebre mediante termómetro de mercurio en la cavidad oral, en los sujetos en los que se corroboró la fiebre se tomaron muestras para realizar los siguientes estudios de laboratorio y gabinete: biometría

hemática, química sanguínea, examen general de orina, radiografía de tórax y dos hemocultivos, uno de ellos del catéter venoso central en caso de que el paciente lo tuviera y el otro de sangre periférica. En caso de que el paciente no tuviera catéter venoso central, se tomaron las muestras de dos sitios diferentes de accesos venosos periféricos. Se realizaron nuevos controles de hemocultivos a las 48 horas si el paciente continuaba con fiebre y estudios de control al concluir el esquema antibiótico.

Distribución al azar

La muestra se distribuyó al azar por saculación en dos grupos, al grupo 1 se le asignó el tratamiento con ceftazidima-amikacina. La ceftazidima se administró a dosis de 1 g cada 8 horas y la amikacina a dosis de 1 g cada 24 horas, ambas por vía intravenosa. Al grupo 2 se le asignó el tratamiento con imipenem a dosis de 1 g intravenoso cada 8 horas; en ambos grupos el tratamiento se administró por un periodo de 10 días. Todos los medicamentos fueron preparados y envasados por el centro de mezclas del hospital.

Análisis estadístico

Se comparó el promedio de tiempo de desaparición de la fiebre entre los grupos y los promedios de las variables secundarias mediante la prueba U de Mann-Whitney. Además, se compararon los promedios de las variables secundarias en cada uno de los grupos antes y después de administrado el tratamiento mediante la prueba t para muestras pareadas. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. Los datos se capturaron y analizaron con el programa IBM SPSS versión 19 para Windows.

RESULTADOS

Se evaluaron 31 pacientes y se registraron las características basales (**Cuadro 1**), 15 se asig-

Cuadro 1. Características de los pacientes al inicio del estudio (n = 31)

Mujeres, número total (%)	9 (29)
Edad, intervalo (promedio)	17-61 (33.6)
Diagnóstico, número total (%)	
LLA 1	2 (6.5)
LLA 2	6 (19.4)
LMA 1	1 (3.2)
LMA 2	4 (12.9)
LMA 3	3 (9.7)
LMA 4	3 (9.7)
LMA 5	2 (6.5)
Linfoma no Hodgkin	1 (3.2)
LLA pre B	6 (19.4)
LMC en fase blástica	1 (3.2)
Mieloma múltiple	2 (6.5)
Leucocitos (cél/mm ³)	2127.2 ± 7935
Neutrófilos (cél/mm ³)	122.81 ± 163.4
Hemoglobina, g/dL	8.9 ± 2.6
Plaquetas, cél/mm ³	5766.8 ± 22102.4
Creatinina, mg/dL	0.7 ± 0.1
Nitrógeno ureico, mg/dL	13.9 ± 5.07
TFG estimada, mL/min	125.09 ± 34.7
Potasio, mEq/dL	3.5 ± 0.4
Bilirrubina total, mg/dL	0.7 ± 0.4
TGO, UI/L	28.7 ± 18.6
TGP, UI/L	66.21 ± 86.9

LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mielooblástica aguda; LMC: leucemia mielooblástica crónica; TGO: transaminasa glutámica oxalacética; TGP: transaminasa glutámica pirúvica.

naron al grupo 1 y recibieron tratamiento con ceftazidima y amikacina (48.4%) y 16 pacientes se asignaron al grupo 2 y fueron tratados con imipenem (51.6%).

Los exámenes de laboratorio al inicio de tratamiento entre ambos grupos fueron similares, únicamente con diferencia en la cifra de leucocitos (**Cuadro 2**). Se tomaron hemocultivos a los 31 pacientes del estudio y sólo en 20 pacientes

Cuadro 2. Características al inicio del estudio de los pacientes totales y por grupo

Parámetro	Total	Grupo 1	Grupo 2
Leucocitos (cél/mm ³)	2127.2 ± 7935	4080.6 ± 11264	296.06 ± 331.11
Neutrófilos (cél/mm ³)	122.81 ± 163.4	153 ± 128.9	94.44 ± 190.1
Hemoglobina, g/dL	8.9 ± 2.6	10.2 ± 1.9	7.8 ± 2.6
Plaquetas, cél/mm ³	5766.8 ± 22102.4	11024.33 ± 31371.03	857.2 ± 2270.1
Creatinina, mg/dL	0.7 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.7 ± 0.1
Nitrógeno ureico, mg/dL	13.9 ± 5.07	16.3 ± 5.05	11.53 ± 3.94
TFG estimada, mL/min	125.09 ± 34.7	124 ± 34.3	126.6 ± 37.3
Potasio, mEq/dL	3.5 ± 0.4	3.5 ± 0.5	3.5 ± 0.3
Bilirrubina total, mg/dL	0.7 ± 0.4	0.65 ± 0.3	0.8 ± 0.5
TGO, UI/L	28.7 ± 18.6	25.8 ± 22.4	33.8 ± 8.3
TGP, UI/L	66.21 ± 86.9	66.78 ± 108.6	65.20 ± 31.9

se registró crecimiento bacteriano (64.5%). El **Cuadro 3** muestra los microorganismos aislados.

Se compararon las características basales y al final del tratamiento entre ambos grupos, sólo se encontraron diferencias en las cifras plaquetarias, que fueron mayores al término del estudio en ambos grupos (**Cuadros 4 y 5**).

Se comparó el tiempo promedio en horas para la desaparición de la fiebre después de la primera dosis de antibiótico; el promedio fue de

11.2 ± 16.3 horas en el grupo 1 vs promedio de 9.6 ± 14.8 horas ($p = 0.6$) en el grupo 2, lo que no fue estadísticamente significativo.

DISCUSIÓN

La fiebre durante la neutropenia inducida por quimioterapia puede ser la única manifestación de una infección porque las manifestaciones clínicas típicas habitualmente están ausentes.¹ La ausencia de neutrófilos, las interrupciones en las barreras mucosas y la piel, los cambios en la microbiología local y la administración irracional de antibióticos predispone a los pacientes a infecciones; en los que los signos y síntomas clásicos no están presentes y la fiebre puede ser la única manifestación.¹⁴ En ningún paciente de nuestro estudio se logró identificar el foco infeccioso únicamente por interrogatorio y exploración física.

En la bibliografía internacional se reportan tasas de crecimiento microbiológico en los hemocultivos hasta de 31% en pacientes con malignidades hematológicas, lo que contrasta con la tasa de crecimiento microbiológico de 64.5% encontrada en los pacientes de nuestro estudio. Esta diferencia podría explicarse por el uso de catéter venoso central en nuestra pobla-

Cuadro 3. Microorganismos aislados en los hemocultivos

Microorganismo aislado	Número de casos (%)
<i>Escherichia coli</i>	5 (16.1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (9.7)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (6.5)
<i>Serratia marcescens</i>	2 (6.5)
<i>Aeromona hydrophila</i>	1 (3.2)
<i>Aeromona caviae</i>	1 (3.2)
<i>Cedacea neteri</i>	1 (3.2)
<i>Eikinella corrodens</i>	1 (3.2)
<i>Streptococcus oralis</i>	1 (3.2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (3.2)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (3.2)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 (3.2)

Cuadro 4. Parámetros bioquímicos basales y al final del tratamiento del grupo 1

Parámetro	Basal	Final	p
Leucocitos, cél/mm ³	4080.6 ± 11264	2090.6 ± 2751	0.3
Neutrófilos, cél/mm ³	153 ± 128.9		
Hemoglobina, g/dL	10.2 ± 1.9	9.2.2 ± 2	0.3
Plaquetas, cél/mm ³	11024.33 ± 31371.03	113071.4 ± 124328	0.001
Creatinina, mg/dL	0.8 ± 0.1	0.7 ± 0.23	0.3
Nitrógeno ureico, mg/dL	16.3 ± 5.05	10.3 ± 4.4	0.01
TFG estimada, mL/min	124 ± 34.3	115.3 ± 32.27	0.1
Potasio, mEq/dL	3.5 ± 0.5	4 ± 0.5	0.8
Bilirrubina total, mg/dL	0.65 ± 0.3	0.6 ± 0.47	0.1
TGO, UI/L	25.8 ± 22.4	TGO 18 ± 9.8	0.3
TGP, UI/L	66.78 ± 108.6	TGP 23.5 ± 17.6	0.6
Temperatura, °C	38.6 ± 0.4		

Cuadro 5. Parámetros bioquímicos basales y al final del tratamiento del grupo 2

Características	Basal	Final	p
Leucocitos (cél/mm ³)	296.06 ± 331.11	1742.6.6 ± 1515.3	0.001
Neutrófilos (cél/mm ³)	94.44 ± 190.1		
Hemoglobina (g/dL)	7.8 ± 2.6	9.6. ± 1.3	0.03
Plaquetas (cél/mm ³)	857.2 ± 2270.1	121,066 ± 136,813.9	0.001
Creatinina (mg/dL)	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.4
Nitrógeno ureico (mg/dL)	11.53 ± 3.94	11.7 ± 5.3	0.6
TFG estimada (mL/min)	126.6 ± 37.3	148.0 ± 19	0.1
Potasio (mEq/dL)	3.5 ± 0.3	3.9 ± 0.6	0.1
Bilirrubina total (mg/dL)	0.8 ± 0.5	0.7 ± 0.08	0.5
TGO (UI/L)	33.8 ± 8.3	20 ± 16.9	0.3
TGP (UI/L)	65.20 ± 31.9	46.6 ± 11.3	0.6
Temperatura (°C)	38.8 ± 0.5		

ción de estudio y por la escasa prescripción de antibióticos profilácticos.¹

Se ha descrito, desde hace 40 años, la variación del espectro epidemiológico de bacterias aisladas de pacientes con fiebre neutropénica. En los decenios de 1960 y 1970, las bacterias gramnegativas eran los patógenos predominantes, a partir de 1980, las bacterias grampositivas fueron

los patógenos aislados que predominaron en los hemocultivos. En la actualidad se reporta una tendencia hacia el predominio de aislamiento en los hemocultivos de bacterias gramnegativas.^{1,4,15} Esta misma tendencia se encontró en nuestro estudio, en el que predominaron las bacterias gramnegativas como principales patógenos aislados en pacientes con fiebre neutropénica de nuestro estudio.

El cambio de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* como principales microorganismos aislados en hemocultivos de pacientes con fiebre neutropénica de nuestro estudio difirió de *Staphylococcus coagulans* negativo como principal microorganismo aislado en hemocultivos reportados en la bibliografía internacional.² Las recomendaciones en el tratamiento de las guías actuales de diferentes organizaciones en todo el mundo estipulan que los pacientes con fiebre neutropénica en alto riesgo de complicaciones deben recibir monoterapia con esquema de antibióticos intravenosos con alguno de los siguientes fármacos: imipenem-cilastatina, meropenem, piperacilina-tazobactam o una cefalosporina antipseudomónica de espectro extendido, como cefepima o ceftazidima.^{7-10,16} En nuestro estudio se comparó imipenem, como una de las alternativas terapéuticas recomendada por guías internacionales contra la combinación ceftazidima-amikacina que en nuestro hospital es el tratamiento de primera elección. En la comparación entre grupos de la eficacia (medida como horas de fiebre después de la primera dosis de alguno de los esquemas terapéuticos), el grupo que recibió imipenem tuvo menos horas de fiebre (9.6 ± 14.8 horas) comparado con el grupo de pacientes que recibió la combinación de ceftazidima-amikacina (11.2 ± 16.3 horas), aunque sin diferencia estadística.

El tiempo de mejoría clínica en cada grupo después de la administración de la primera dosis de medicamento no mostró diferencia estadística. El promedio de temperatura entre grupos tampoco difirió. Nuestro estudio tiene limitaciones, como el tamaño de la muestra y que se realizó en un solo centro hospitalario.

CONCLUSIÓN

El tratamiento con ceftazidima-amikacina es tan eficaz como el tratamiento con imipenem en pacientes con fiebre neutropénica asociada con quimioterapia.

REFERENCIAS

1. De Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2010 May;21 Suppl 5: v252-6.
2. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011;52(4):e56-93.
3. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002;34:730-51.
4. Wade JC. Management of infection in patients with acute leukemia. Hematol Oncol Clin North Am 1993;7:293-315.
5. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. N Engl J Med 1993;328:1323-32.
6. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st Century. Cancer 2005;103(6):1103-13.
7. Freifeld AG, Walsh T, Marshall D, Gress J, Steinberg SM, Hathorn J, et al. Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients: a randomized comparison of ceftazidime versus imipenem. J Clin Oncol 1995;13(1):165-176.
8. Ramphal R, Gucalp R, Rotstein C, et al. Clinical experience with single agent and combination regimens in the management of infection in the febrile neutropenic patient Am J Med 1996;100:835-895.
9. Johnson MP, Ramphal R. Beta-lactam-resistant *Enterobacter* bacteremia in febrile neutropenic patients receiving monotherapy. J Infect Dis 1990;162:981-3.
10. Yamamura D, Gucalp R, Carlisle P, et al. Open randomized study of cefepime versus piperacillin-gentamicin for treatment of febrile neutropenic cancer patients. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:1704-8.
11. Cometta A, Zinner S, de Bock R, Calandra T, et al. Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Antimicrob Agents Chemother 1995 Feb;39(2):445-52.
12. Cordonnier C, Herbrecht R, Pico JL, et al. Cefepime/amikacin versus ceftazidime/amikacin as empirical therapy for febrile episodes in neutropenic patients: a comparative study. The French Cefepime Study Group. Clin Infect Dis 1997;24:41-51.
13. Flaherty JP, Waitley D, Edlin B, George D, et al. Multicenter randomized trial of ciprofloxacin plus azlocillin versus ceftazidime plus amikacin for empiric treatment of febrile neutropenic patients. Am J Med 1989;87:287S-282S.

14. Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, Blouin G, et al. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2016 Jul;14(7):882-913.
15. Chindaprasit J, Wanitpongpun C, Limpawattana P, Thepsuthammarat K, Sripakdee W, Sookprasert A, et al. Mortality, length of stay, and cost associated with hospitalized adult cancer patients with febrile neutropenia. Asian Pac J Cancer Prev 2013;14:1115-9.
16. Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, Leibovici L. Beta-lactam versus betalactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropaenia. Cochrane Database Syst Rev 2003;(3):CD003038.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.