

11237
Zelso



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores**

**Centro Hospitalario "20 de Noviembre"
I. S. S. S. T. E.**

**NEUTROPENIA Y FIEBRE: RESPUESTA A
MANEJO ANTIMICROBIANO EMPIRICO.**

T E S I S

**Que para obtener el Título de
Especialidad en Pediatría Médica
P r e s e n t a**

Dr. Raúl D. Alvarez Valero



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

I N D I C E

	PAG.
I.- INTRODUCCION	1
II.- GENERALIDADES	3
III.- HIPOTESIS	5
IV.- OBJETIVOS	6
V.- MATERIAL Y METODOS	8
VI.- RESULTADOS	12
VII.- DISCUSION	17
VIII.- CONCLUSIONES	22
IX.- BIBLIOGRAFIA	39

INTRODUCCION.

La presencia de hipertermia en pacientes con padecimientos oncológicos, es un importante signo clínico que se ha estudiado desde 1923 por Briggs, L.H. (1), considerándose como parte de la enfermedad.

En 1931, Campbell, W.A. (2), encontró que no únicamente un padecimiento oncológico en sí podría ser la causa directa de dichos signos, sino que en la mayoría de los casos, se encuentra asociado un proceso infeccioso agregado. Estos datos son confirmados por Raab, S O. (3), y Baggs, D.R. (4), en 1960, y posteriormente en 1978, por Bodey, G.P. (5).

La presencia de neutropenia en los padecimientos oncológicos, se ha considerado como parte integrante del diagnóstico de base, ocasionado por la enfermedad en sí, sobre todo en pacientes leucémicos como lo refiere Skeel, R.J. en 1971 (6), o a consecuencia de la agresividad del proceso quimioterapéutico, como lo indica Hersh, E.M. en 1971 (7), y Aur, R.J. en 1975 (8). Estudios efectuados en 1966 por Bodey, G.P. (9), demuestran la frecuencia elevada de infecciones por la baja respuesta inflamatoria que presentan éstos pacientes; datos confirmados en 1973 por Rodríguez, V. (10).

Sickles, E.A. en 1975 estudia la presentación de un proceso infeccioso en pacientes neutropénicos, observando la relación que existe entre fiebre y neutropenia como un dato que confirma estado infeccioso activo (11). Wolk, J. A. confirma éste hecho en 1977 y posteriormente Nachman, J.B., en 1980 mediante el estudio de 158 pacientes, reestablece la relación existente entre neutropenia y fiebre en un proceso infeccioso, en padcimientos oncológicos (12), (13).

GENERALIDADES.

Las enfermedades infecciosas constituyen la principal causa de morbilidad en niños con padecimiento oncológico - (14).

Pueden presentarse durante las diversas fases de tratamiento o aún en remisión completa de su padecimiento de base. Justificando hospitalización y modificación del tratamiento antitumoral (16, 17, 18, 19).

La alta susceptibilidad de este grupo de pacientes a adquirir procesos infecciosos depende de alteraciones inmunológicas ocasionadas por el proceso neoplásico en sí o por efecto quimioterápico; estando esta incidencia en relación directa con la severidad y duración de la neutropenia la cual provoca una - alta mortalidad (15).

El estudio de éstos pacientes se dirige desde dos - - puntos de vista: 1) Etiológico: Investigando diagnóstico de base, fase de tratamiento quimioterápico, grado de hipertermia, - grado de neutropenia, sitio de infección, toma de cultivos tratando de aislar microorganismo causal, sensibilidad de antibió-

ticos. 2) Terapéutico: Por medio del cual se inicia tratamiento empírico con antimicrobianos de amplio espectro, los cuales son susceptibles de cambiarse, de acuerdo a respuesta del cuadro clínico o a microorganismo específico aislado.

Respecto a tratamiento inicial empírico con antimicrobianos de amplio espectro se han encontrado múltiples reportes incluyendo a Bodey en 1969 (20); Faden, H. S. en 1981 (25), Pablad, J. en 1982 (24) y otros (21, 22, 23), quienes utilizan hasta dos antibióticos de éste tipo.

También se han usado combinaciones de tres o más antimicrobianos de amplio espectro, como lo refieren Tattersal, M. H. en 1972 (26), Carrillo, M. J. en 1981 (27), con buenos resultados. clínicos y de laboratorio.

OBJETIVOS.

Mostrar por métodos estadísticos que la combinación de antimicrobianos utilizados en la serie de pacientes de este estudio, no es la adecuada en el manejo inicial empírico de estos casos.

Mostrar que los microorganismos más frecuentemente aislados en los pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre, pertenecen al grupo de gram negativo, como se menciona en la literatura universal.

Mostrar que el reporte de antibiograma por pruebas de dilución en tubo o de prueba de sensibilidad de disco pertenece principalmente a antimicrobianos de amplio espectro, primordialmente aminoglucósidos.

Mostrar que en estos pacientes estudiados, al cambiarse el tratamiento inicial (con fármacos de tipo de penicilina, Dicloxacilina), por antimicrobianos de amplio espectro, los resultados respecto a cifras promedio de neutrófilos, curación, muerte, bronconeumonía y septicemia (como complicaciones), son de mejor pronóstico con el segundo tratamiento.

Generalizar y completar el estudio de éstos pacientes de acuerdo a la literatura universal, identificando frecuencia de sexo y edad, diagnóstico de base y fase de tratamiento quimioterápico sitio de infección, microorganismo aislado, sensibilidad antimicrobianos, etc...

MATERIAL METODOS.

En éste estudio se incluyen 43 pacientes que ingresaron al servicio de Pediatría de C. H. "20 de Noviembre" a partir de Enero de 1979 a Diciembre de 1983; en los cuales se documentaron proceso neoplásico de base, neutropenia inferior a 1000/mm³ e hipertermia mayor de 38°C.

El diagnóstico de base se confirmó investigando en expediente clínico el estudio histológico de biopsia (ganglio músculo, etc.), reporte de mielograma. Con estos datos se -- clasificó en leucemia dividiéndole a su vez en linfoblástica aguda y mieloblástica aguda. Otros procesos neoplásicos como son linfoma de Hodgkin, histiocitosis, neuroblastoma, rabdo-- miosarcoma, tumor de Wilms, también se incluyeron en este tra-- bajo.

Se determinó el número de neutrófilos a partir de -- cifras absolutas, tomando como base 1000/mm³, de acuerdo a -- Wolk J.A. (28), Pennington, J.A. (16), Bodey, G.P. (9), al -- inicio de foco infeccioso y al cambiar tratamiento antimicro-- biano.

Otro de los parámetros que se tomo en éste estudio

fue la hipertermia, basandose en grados centígrados, con -- cifras mínimas de 38° C. ó más, y con duración de 48 horas o más, de acuerdo con Carrillo, J. M. (27), Jiménez, E. (15), descartandose otras causas de hipertermia.

Los pacientes con Leucemia se dividieron a su vez de acuerdo a su fase de tratamiento quimioterápico, por lo -- que se clasificaron en Inducción, Consolidación y Sostén; -- (la mayoría de éste último grupo en sus primeros días postra--
tamiento quimioterápico). Los pacientes con diagnóstico de Lin--
foma, Tumor de Wilms, Histiocitosis, etc., a excepción de --
neuroblastoma, se encontraron en tratamiento quimio o radio--
terápico al momento de presentarse el proceso infeccioso, el
cual fue suspendido.

Así mismo se investigó sitio de infección al ini--
cio, tomando como base las anotaciones en expediente clínico
de acuerdo a resultados de exploración física, laboratorio y
gabinete. Estos lugares de infección se precisaron tomando
en cuenta afecciones a nivel gastrointestinal, genitourina--
rio, sangre, pulmón oído, orofaringe, piel hígado.

Por medio de los reportes de cultivos mencionados
en expediente clínico, se determinó agente causal aislado en

estos pacientes.

La sensibilidad antimicrobiana de estos microorganismos se basó en pruebas de sensibilidad de disco y en pruebas de dilución en tubo como lo reporta Bauer, A. W. (29).

A todos estos pacientes, durante su estancia hospitalaria, se les inició tratamiento antimicrobiano el cual -- fue empírico, al momento de determinarse neutropenia y fiebre. Posteriormente en algunos pacientes, se cambió la combinación antimicrobiana de inicio (penicilina, cloxacilina y penicilina clxacilina), por antimicrobianos de amplio espectro (principalmente aminoglucósidos), ya que de los 43 pacientes iniciales 3 se trataron con antimicrobianos de amplio espectro se eliminan del estudio.

Se determinaron las complicaciones surgidas en éstos pacientes clasificándose como: Bronconeumonía: Basado en reportes de exploración física, radiológica; Sepsis: por la presencia de hemocultivo positivo, más de dos sitios de infección demostrado; muerte descartándose causas de tipo hemorrágico u otras patológicas que no fuesen de tipo infeccioso o secundario a éste. Se consideraron curados aquellos pacientes a los cuales sus cifras de neutrófilos regresaron

a valores normales y desapareció su hipertermia, resolviéndose así mismo su foco o focos infecciosos demostrados.

Tomando todos estos criterios para la selección de los pacientes de éste trabajo se les investigó, por medio de análisis estadísticos, la relación existente en: diagnóstico de base, sitio o sitios de infección, agente causal aislado, sensibilidad antimicrobiana; además la relación existente entre tratamiento inicial empírico (Tx. 1) y tratamiento que se usó posteriormente (Tx. 2), con relación a cifras promedio de neutrófilos; complicaciones adquiridas durante uno y otro tratamiento (bronconeumonía, sepsis, muerte, etc).

RESULTADOS.

De los 43 pacientes que se incluyeron en éste estudio, 19 (44%) fueron de sexo masculino y 24 (56%), de sexo femenino. Las edades fluctuaron entre 6 meses y 14 años, encontrándose con 32 escolares, 9 preescolares y 2 lactantes, (cuadro 1).

El diagnóstico de base de los casos estudiados demostró una frecuencia muy marcada en leucemias, con 37 pacientes (86%), continuando en frecuencia neuroblastoma con 2 pacientes (5%) y posteriormente, linfoma de Hodgkin, Rabdomyosarcoma, Tumor de Wilms, e histiocitosis, 1 paciente (2%) respectivamente cada uno de ellos. De los pacientes con leucemia, el 77% correspondió a leucemia Linfoblástica aguda (LLA), y el 9% a leucemia mieloblástica (LMA), (cuadro 2).

La fase de tratamiento quimioterápico, al momento de iniciarse cuadro de neutropenia y fiebre, fué, en el caso de LLA, Inducción: 10 pacientes; Consolidación: 4, y Sosten: 19 - pacientes. Los pacientes con diagnóstico de LMA presentaron, Inducción: 1 y Sosten: 3 (cuadro 3).

Las cifras de neutrófilos al inicio de proceso infec

cioso se clasificaron tomando 1000/mm³ neutros, como cifra base encontrando predominio de cifras de 000-250 (61%), en pacientes con leucemia y otros diagnósticos de base, siguiéndole la frecuencia las cifras de 751-1000 (18%), de 251-500 (14%), y 501-750 (7%), (cuadro 4). Al mismo tiempo, los pacientes con neutropenia más importante (0-250), presentaron infecciones severas (septicemia 5 pacientes y bronconeumonía 12 pacientes) con relación a cifras de neutrófilos más elevadas, (cuadro 5).

De acuerdo a la fase de tratamiento quimioterápico, con respecto a cifras de neutrófilos. Los pacientes con LLA presentaron neutropenia severa en fase de Sostén (43%), siguiéndole la fase de Inducción (24%) en neutrófilos de 0-250/mm³. Hallazgo similar en pacientes con LMA, con fase de sostén 50% de pacientes con neutrófilos de 0-250, en contraparte con pacientes con Tumores sólidos en los cuales cifras elevadas de neutrófilos (750-1000) predominaron, (cuadro 6).

El sitio de infección encontrado con mayor frecuencia fue en pulmón en el 26% de los pacientes, continuándosele orofaringe en 19% septicemia en 18% gastrointestinal y piel - 9%, genitourinario y desconocido en 6% respectivamente, (cuadro 7). Así mismo tenemos que a 22 enfermos se les aisló un

sólo foco infeccioso, y a 16 pacientes 2 focos infecciosos, - sin evidencia de septicemia.

En el 49% de los pacientes no pudo aislarse el micro organismo causal. Klebsiella se aisló en 13%, E. coli en 10% y Pseudomono en 8% cuadro 8. El 20% restante comprendió cocos y bacilos Gram negativos y positivos, Shigella y E. cloacae.

El antimicrobiano de mayor elección, de acuerdo a -- pruebas de dilución en tubo y prueba de sensibilidad en disco, pertenece al grupo de los aminoglucósidos, sobresaliendo gentamicina, amikacina y sisomicina, como los de primera elección (cuadro 9).

El manejo antimicrobiano de éstos pacientes comprendió tratamiento empírico inicial (Tx. 1), con las siguientes combinaciones: Penicilina: 17 enfermos; Penicilina y cloxacilina: 14 y otros (cloxacilina, Eritromicina, Aminoglucósidos, Antiamibianos, Sulfas, Antifímicos), en 12 pacientes. Al cambiarse de tratamiento antimicrobiano (a Tx. 2) se utilizaron principalmente aminoglucósidos en diferentes combinaciones - - (..... + Sulfas; + Penicilina: + Cefalosporinas), en 15 enfermos. Los 9 pacientes se manejaron con Antiamibianos Penicilinas, o sulfas (cuadro 10).

Se clasificó el resultado al manejo antimicrobiano tomándose en cuenta Tx. 1 y Tx. 2. Dividiéndose en su fase de tratamiento antimicrobiano se encontró que los pacientes con Tx. 1 respondieron al manejo establecido 9 en relación a 12 de Tx. 2. Sin respuesta 31 que recibieron Tx. 1, y 12 enfermos sin respuesta en Tx. 2 obteniéndose una diferencia significativa ($P < 0.05$), (cuadro 11). Observando detenidamente el cuadro 12 se encuentra que los pacientes con Tx. 1. que no respondieron a tratamiento, desarrollaron septicemia en 12 enfermos, Bronconeumonía en 7, defunciones 6 y sin otra complicación 5 enfermos; continuando hasta llegar a tratamiento 2 - (Tx. 2).

Los pacientes incluidos en Tx. 2 son los que no respondieron a Tx. 1, y a los cuales se les agregaron las complicaciones ya mencionadas.

El manejo antimicrobiano de Tx. 2 comprendió aminoglucósidos en diferentes combinaciones en 15 pacientes, obteniéndose 11 enfermos con respuesta favorable y 4 sin respuesta; en comparación con los otros fármacos que se usaron en este grupo (Antiamibianos, Penicilina, Sulfas), con un enfermo con respuesta adecuada y 8 pacientes sin responder al antimicrobiano, terminando en defunción. El reporte estadístico es

de $p < 0.001$ (cuadro 13).

Tomando en cuenta las cifras de neutrófilos que se manejaron al inicio de cuadro infeccioso y que sirvieron de base diagnóstica para iniciar tratamiento antimicrobiano, se encontró que los pacientes en Tx. 1 presentaron cifras promedio de neutrófilos de $321.55/\text{mm}^3$ en relación con los pacientes de Tx. 2 que presentaron cifras promedio de $256.6/\text{mm}^3$ neutrófilos. Los días de neutropenia de Tx.1 fueron de 9.5 y los de Tx. 2 de 7.1. La comparación estadística se efectuó por medio de t de Student la cual reporta en $t = 0.709$ y de $t = 0.727$, respectivamente en cifras promedio de neutrófilos y de días de duración de la neutropenia. (cuadro 14).

DISCUSION.

Definitivamente una gran frecuencia de procesos infecciosos en pacientes oncológicos con Neutropenia y fiebre se ha descrito en la literatura mundial (9), (11), (12), (13), (14).

El estudio efectuado en nuestro trabajo coincide -- con las publicaciones mundiales en relación a diferentes tópicos de estudio.

No existe diferencia significativa entre sexo ni -- edad de los enfermos incluidos.

En nuestra serie, el sitio de infección que con mayor frecuencia se aisló, pertenece a Pulmones coincidiendo -- con los reportes obtenidos hasta la actualidad (15), (13), -- (39), (16), (34), (27), (37), (17), (5), (31).

Los pacientes que se presentan con neutropenia y -- fiebre se les ha aislado con mayor frecuencia, micrororganismos pertenecientes al grupo de Gram negativos. En nuestra serie la mayor frecuencia corresponde a bacterias del tipo de Pseudomona, Klebsiella pneumoniae, E. coli predominando en un gran porcentaje. (30), (13), (39), (27), (35), (5), (33).

La fase de tratamiento quimioterápico interviene en forma importante en el manejo de estos pacientes, ya que ocasionan en forma secundaria, neutropenia. En reportes de la literatura mundial se encuentra que los pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia son más susceptibles a infecciones que aquellos que no lo reciben. En algunas series se reporta hasta en un 74% de riesgo, lo cual demuestra el significado de la terapia inmunosupresora. (15), (13), (7), (8), -- (28).

La presencia de fiebre como parámetro aislado en estos pacientes puede ser ocasionada por diferentes mecanismos (1), (2), sin embargo la asociación con neutropenia es indicativo de procesos infeccioso activo (27), (9), - (11).

Existe una relación directa entre la neutropenia y sitio o presencia de infección, considerándose en la literatura una mayor frecuencia de infecciones fatales (sepsis, bronconeumonias) (27), (9). En éste estudio se -- conserva la relación encontrándose con mayor frecuencia - septicemia y bronconeumonía en pacientes con cifras de neutrófilos por abajo de 500/mm³ (14), (36), (38).

En los pacientes incluidos en éste estudio, se mane-
jaron con antimicrobianos del tipo de penicilinas, principal-
mente, como tratamiento inicial.

En la literatura mundial se reporta que se deben de
usar antimicrobianos de amplio espectro, aún hasta en combina-
ciones de dos o más fármacos (23), (27), (40), (37), basándose
en los hallazgos de gérmen causal (Gram negativo) más frecuen-
tamente aislado (20), (34), (35), (21), (37), (20), (10), - -
(24).

Una vez establecido el tratamiento antimicrobiano --
inicial, éste es susceptible de cambiarse sin no existe res--
puesta clínica favorable o si el reporte de sensibilidad anti-
microbiana no es el adecuado o no coincide con el antimicrobia-
no utilizado hasta ese momento, y a su vez no existe respuesta
clínica favorable (15), (22), (27), (32), (23), (29), (39).

El tratamiento utilizado en ésta serie de pacientes
como Tx. 2, consistió en una serie de combinaciones de amino-
glucósidos con diferentes antimicrobianos (sulfas, penicilina,
cefalosporinas), además de cambiarse tratamiento inicial (Tx.-
1), por otros de tipo de antiambianos, penicilinas, sulfas, -
utilizados en forma aislada y en menor proporción.

La respuesta terapéutica en el tratamiento inicial de nuestra serie de pacientes fué con un bajo porcentaje de -- respuesta favorable y la mayoría de los pacientes adquirieron complicaciones infecciosas el tipo de bronconeumonía y septicemia; otros falleciendo por proceso infeccioso activo. El -- tratamiento inicial se prolonga más allá de lo establecido -- por la literatura, sin obtenerse respuesta favorable (15), -- (27), cambiándose posteriormente a Tx 2; incluyendo en ese -- grupo a los pacientes que no respondieron favorablemente a -- tratamiento inicial (aquellos complicados con bronconeumonía y sepsis).

La respuesta clínica al tratamiento 2 (Tx. 2) empleando aminoglucósidos principalmente, se puede considerar como satisfactorio, si tomamos en cuenta que no influyeron ni las -- cifras promedio de neutrófilos ni los días promedio de neutro--penia, entre un grupo y otro, ya que la t de Students se repor--ta como mayor de 0.50 no reportando diferencia entre un grupo y otro de tratamiento. En cambio se obtiene diferencia signi--ficativamente demostrada por estadística con $p < 0.05$ respecto a respuesta entre tratamiento 1 (Tx. 1) y tratamiento 2 (Tx.--2) sin influir ningún otro factor más que tipo de antimicrobia -- no utilizado; y si incluyendo en Tx. 2 a aquellos pacientes ya complicados que no respondieron a Tx. 1.

En el tratamiento con Tx. 2, en el cual se utilizaron antimicrobianos de esquema diferente a los aminoglucósidos (Sulfas, penicilina, antiamicibianos), comparativamente con el uso de aminoglucósidos favoreció significativamente a éstos últimos respecto a respuesta a tratamiento con $p > 0.001$.

Existen múltiples defectos en el manejo que recibieron éstos pacientes, muchos de ellos por no contar con métodos diagnósticos como son medios de cultivo adecuados, facilidades para practicar punciones pulmonares (biopsias), no utilizándose las disyuntivas para el manejo antimicrobiano que se refiere en la literatura, en el caso de no obtenerse ni respuesta clínica favorable, ni reporte de cultivo positivo; como son la posibilidad de utilizar sulfas, antimicóticos sistémicos, etc. al momento de aislarse germen del tipo de *Pneumocystis carini* u hongos, que se mencionan son frecuentemente aislados en éstos pacientes.

CONCLUSIONES.

La presencia de neutropenia y fiebre en un paciente con padecimiento oncológico de base, se considera sugestivo de proceso infeccioso.

Con cifras de neutrófilos menores de 500/mm³ estos pacientes son más propensos a infecciones severas que aquellos que presentan cifras más elevadas, al inicio del proceso infeccioso.

El manejo antineoplásicos ocasiona la depleción de las cifras de neutrófilos si está presente o es reciente la administración de dichos fármacos.

El sitio más frecuentemente encontrado, de proceso infeccioso, es a nivel pulmonar.

El microorganismo aislado con más frecuencia fué perteneciente al grupo de Gram Negativos principalmente Pseudomonas Klebsiella y E coli.

La sensibilidad antimicrobiana más efectiva fué con antibióticos de amplio espectro, principalmente gentamicina, -

Amikacina, Sisomicina.

Los antibioticos usados en este estudio pertenecen, como esquema inicial al grupo de penicilinas, y como segundo - tratamiento a una combinación de aminoglucósidos con otros antimicrobianos.

La respuesta a tratamiento con uno y otro esquema favorece al uso de aminoglucósidos, con mayor grado de respuesta obtenida.

Con todos estos datos sugerimos que un paciente con neutropenia fiebre se deberá considerar con un proceso infeccioso activo.

Este grupo de pacientes deberá de manejarse desde -- dos puntos de vista:

- 1).- DIAGNOSTICO.- Confirmando grado de neutropenia por medio de toma de BH especial. Determinar - sitio de infección por medio de exploración clí nica y estudio de laboratorio y gabinete, como serían toma de cultivos a todos niveles, Rx de torax, examen general de orina, y repetirse estos estudios tantas veces sean necesarios.

- 2).- El manejo antimicrobiano: Se deberá de considerar una sola línea de tratamiento inicial incluyendo principalmente aminoglucósidos, la cual podrá ser flexible a cambio de acuerdo a reportes de cultivos y de sensibilidad antimicrobiana y respuesta clínica obtenidos. Esta combinación de antimicrobianos deberá de administrarse por un lapso de 5-7 días y en caso de no obtener respuesta clínica se deberá de agregar al esquema antimicrobianos medicamentos del tipo de sulfas por la alta incidencia reportada en otras series, de *Pneumocystis carinii*. También se deberá completar la posibilidad de manejo de antimicóticos sistémicos por la alta incidencia reportada en series internacionales.

Con estos datos esperamos despertar la inquietud de los médicos residentes de la especialidad de pediatría médica para completar el estudio de este tipo de pacientes, y disminuir el alto grado de mortalidad reinante en nuestra serie.

CUADRO No. 1

FRECUENCIA EN EDAD Y SEXO

EDAD	No.	%	SEXO	No.	%
0 - 2 AÑOS	2	5	MASCULINO	19	44
3 - 5 AÑOS	9	21			
6 - 14 AÑOS	32	74	FEMENINO	24	56
T O T A L	43	100		43	100

CUADRO No. 2

FRECUENCIA DE PADECIMIENTO ONCOLOGICO

Dx DE BASE	No.	%
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA	33	77
LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA	4	9
NEUROBLASTOMA	2	5
LINFOMA DE HODGKIN	1	2
RABDOMIOSARCOMA	1	2
TUMOR DE WILLMS	1	2
HISTIOCITOSIS	1	2
T O T A L	43	100

CUADRO No. 3

FASE DE TRATAMIENTO Y DIAGNOSTICO DE BASE

TRATAMIENTO	DIAGNOSTICO DE BASE				TOTAL	
	L.L.A.		L.M.A.		No.	%
	No.	%	No.	%		
INDUCCION	10	(27)	1	(3)	11	(30)
CONSOLIDACION	4	(11)	0	(0)	4	(11)
SOSTEN	19	(51)	3	(8)	22	(59)
T O T A L	33	(89)	4	(11)	37	(100)

CUADRO No. 4

CIFRAS DE NEUTROFILOS AL INICIO DE INFECCION

DX. DE BASE	CIFRAS DE NEUTROFILOS								TOTAL	
	0-250		251-500		501-750		751-1000		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%		
<u>LEUCEMIA LINFO</u> BLASTICA AGUDA	22	(51)	3	(7)	3	(7)	5	(11)	33	(76)
<u>LEUCEMIA MIELO</u> BLASTICA AGUDA	2	(5)	2	(5)	0	(0)	0	(0)	4	(10)
OTROS	2	(5)	1	(2)	0	(0)	3	(7)	6	(14)
T O T A L	26	(61)	6	(14)	3	(7)	8	(18)	43	(100)

CUADRO No. 5

FRECUENCIA DE INFECCIONES SEVERAS EN NEUTROPENIA

No. DE NEUTROFILOS	SEPTICEMIA	BRONCONEUMONIAS
0 - 250	5	12
251 - 500	2	3
501 - 750	0	1
751 - 1000	2	3
T O T A L	9	19

CUADRO No. 6
NEUTROPENIA Y FASE DE TRATAMIENTO.

DX DE BASE	CIFRAS DE NEUTROFILOS								TOTAL	
	0-250		251-500		501-750		751-100		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
<u>LEUCEMIA LINFO</u>										
<u>BLASTICA AGUDA</u>										
INDUCCION	8	(24)	0	(0)	1	(3)	1	(3)	10	(30)
CONSOLIDACION	0	(0)	0	(0)	1	(3)	1	(3)	2	(6)
SOSTEN	14	(43)	3	(9)	1	(3)	3	(9)	21	(64)
<u>LEUCEMIA MIELO</u>										
<u>BLASTICA AGUDA</u>										
INDUCCION	0	(0)	1	(25)	0	(0)	0	(0)	1	(25)
SOSTEN	2	(50)	1	(25)	0	(0)	0	(0)	3	(75)
OTROS*	2	(33)	1	(17)	0	(0)	3	(50)	6	(100)

* Incluye linfoma de Hodgkin, Histiocitosis, Rabdomosarcoma, Neuroblastoma, T. de Wilms.

CUADRO No. 7

SITIO DE INFECCION AL INICIO DEL CUADRO

FOCO INFECCIOSO	No.	%
PULMON	21	26
SEPTICEMIA	14	18
OROFARINGE	15	19
GASTROINTESTINAL	7	9
PIEL	7	9
GENITOURINARIO	5	6
OIDO	4	5
DESCONOCIDO	5	6
HIGADO	2	2
T O T A L	80	100

CUADRO No. 8

MICROORGANISMO AISLADO Y DIAGNOSTICO DE BASE

MICROORGANISMO	LEUCEMIA		OTROS*	
	No.	%	No.	%
NO AISLADO	21	45	2	4
KLEBSIELLA	5	11	1	2
E. COLI	3	6	2	4
PSEUDOMONA	3	6	1	2
COCOS (+)	3	6	0	0
BACILOS (+)	2	4	0	0
PROTEUS	1	2	0	0
DIPLOCOCO (-)	1	2	0	0
BACILO (-)	1	2	0	0
SHIGELLA	1	2	0	0
E. CLOACAE	1	2	0	0
T O T A L	42	88	6	12

* Incluye Linfoma de Hodgkin, Histiocitosis, Rabdomiosarcoma, Neuroblastoma, T. Willms.

CUADRO No. 9

MICROORGANISMO AISLADO Y SENSIBILIDAD
MICROBIANA

MICROORGANISMO	1" ELECCION	2" ELECCION	3" ELECCION
KLEBSIELLA	GENTAMICINA	SISOMICINA	AMIKACINA
E. COLI	GENTAMICINA	SISOMICINA AMIKACINA	
PSEUDOMONA	GENTAMICINA AMIKACINA	NEOMICINA	CARBENCILINA
SHIGELLA	GENTAMICINA SISOMICINA	AMIKACINA	

CUADRO No 10

COMBINACION DE ANTIMICROBIANOS

EN Tx. 1 Y Tx. 2

Tx. 1		Tx. 2	
ANTIMICROBIANO	No.	ANTIMICROBIANO	No.
PENCILINA	17	AMINOGLUCOSIDO	7
PENICILINA + CLOXACILINA	14	AMINOGLUCOSIDO + SULFA	3
CLOXACILINA	1	AMINOGLUCOSIDO + PENICILINA	4
ERITROMICINA	4	AMINOGLUCOSIDO + CEFALOSPORINA	1
GENTAMICINA	1	ANTIAMIBIANO	3
AMIKACINA	2	PENICILINA	4
ANTIAMIBIANO	2	SULFAS	2
ANTIFIMICO	1		
SULFAS	1		

CUADRO No. 11

RESPUESTA EN TX. 1 Y TX. 2

No. PACIENTES	CON RESPUESTA	SIN RESPUESTA
TX. 1	40	9
TX. 2	24	12

$p < 0.05$

CUADRO No. 12

RESPUESTA EN TX. 1 Y TX. 2

	TX. 1	TX. 2
SIN RESPUESTA		
NO COMPLICADO	5	0
BRONCONEUMONIA	7	0
SEPTICEMIA	12	0
DEFUNCION	6	12
CON RESPUESTA		
CURACION	9	12

P < 0.05

CUADRO No. 13

COMPLICACIONES EN DIFERENTES COMBINACIONES
DE TX. 2.

ANTIMICROBIANO	BRONCO	SEPSIS	CURAN	FALLECEN
AMINOGLUCOSIDO				
+ AMINOGLUCOSIDO	0	0	4	3
+ SULFA	0	0	3	0
+ PENICILINA	0	0	4	0
+ CEFALOSPORINA	0	0	0	1
ANTIMIBIANO	0	0	0	3
PENICILINA	0	0	1	3
SULFAS	0	0	0	2
TOTAL	0	0	12	12
(p < 0.001)				

CUADRO No. 14

RELACION DE NEUTROPENIA Y TX. 1 Y TX. 2

	NEUTROFILOS			DIAS DE NEUTROPENIA	
	No.	\bar{x}	S	\bar{x}	S
TX. 1	40	321.55	376.9	9.5	5.75
TX. 2	24	256.62	351.3	7.1	15.49
	$t=0.709 > 0.50$			$t= 0.727 > 0.50$	

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Briggs, LH. The occurrence of fever in malignant disease. -
Am J. Med. Sci. 166: 846-853. 1923.
- 2.- Campbell, W.A. The cause of fever in carcinoma Am. J. Med.
28: 62-66, 1931.
- 3.- Raab, S.O., Hoepfich, P.D., Wintrobe, M.M. The clinical --
significance of fever in Acute Leukemia. Blood 16: 1609- --
1628, 1960.
- 4.- Boggs, D.R., and Frea, E: Clinical studies of fever and --
infection in cancer. 13:1240-1253, 1960.
- 5.- Bodey, G.P., Rodriguez, V., Cheng, H. Y., and Marroni, G.:
Fever and infection in Leukemia patients. Cancer 41:1610--
1622, 1978.
- 6.- Skeel, R. J., Yankee, R. A., Henderson, E.F.: Hexose mono-
phosphate shunt activity of circulating phagocytes in - -
Acute Lymphocytic Leukemia J. Lab. Clin. Me. 77: 975, - -
1971.
- 7.- Hersh, E.M., Whitecar, J.P., Mc Credie, K.B.: Chemotherapy
immunocompetence, immunisupression an prognosis in Acute -
Leukemia. N. Engl. J. Med. 285: 1211, 1971.
- 8.- Aur, R.J.A.: Comparison of fever schedules of chemotherapy
during remission of childhood Acute Linphocytic Leukemia.
Pediatr. Res. 9: 386, 1975.

- 9.- Bodey, G.P.: Buckley, M., Y.S. and Freireich, E.J.: Quantitative relationships between circulating leukocytes -- and infections in patients with Acute Leukemia. Ann. -- Intern. Med. 64: 328-340, 1966.
- 10.- Rodríguez, V. Burgess, M. and Bodey, G.P.: Management of fever of unknown origin in patients with neoplasm and neutropenia. Cancer 32: 1007-1012, 1973.
- 11.- Sickles, E. A., Green, W.H. and Wiernek, P.H.: Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. Arch. Intern. Med. 135: 715-719, 1975.
- 12.- Wolk, J.A., Stuart, M. J., Stockman, J.A. and Oski, F.A. neutropenia fever and infection in children with Acute -- Leukemia. Am. J. Dis. Child. 131: 157-158, 1977.
- 13.- Nachman, J. B. and Honig, G.R.: Fever and neutropenia in with neoplastic disease. Analysis of 158 episodes. Cancer. 45: 407-412, 1980.
- 14.- Hughes, W.H.: Fatal infections in childhood Leukemia. Am. J. Dis. Child. 122: 283-288, 1971.
- 15.- Elias Jiménez F. Francisco Lobos, Juan M. Carrillo: Infecciones en niños con cancer. Bol. Med. Hosp. Inf. Vol. 35 No. 6, 1978.
- 16.- Pennington, J.E.: Fever, neutropenia and malignancy: A -- clinical syndrome in evolution. Cancer 39:1345-1349, 1977.

- 17.- Hughes, W.T.: Fatal infections in childhood Leukemia. Am. J. Dis. Child. 122: 283, 1971.
- 18.- Chessells, J.M., Leiper, A.D.: Infection during remission induction in childhood Leukaemia. Arch. Dis. Child 55: 118 1980.
- 19.- Hersh, E.M., Bodey, G.P., Nies, B.A. and Freireich, E. J.: The causes of death in Acute Leukemia. A study of 414 patients from 1954, 1963. J.A.M.A. 193: 105-109, 1965.
- 20.- Bodey, G.P., Whiteacer, J.P. jr. Middleman, E. and Rodriguez, V.: Carbencillin therapy of Pseudomona infections. J.A.M.A. 1969.
- 21.- Schimpff, S.C., Landesman, S.: Ticarcillin in combination with Cephalothin or Gentamicin as empiric antibiotic therapy in granulocytopenic cancer patients. Antimicrob. - - Agents. Chemother 837-844, 1976.
- 22.- Klustersky, J., Henry, A.: Gram negative infection in cancer. Study empiric therapy comparing Carbencillin-Crphalothin with and without gentamicin. J. Am. Med. Assoc. 227: 45-48, 1974.
- 23.- Schimpff, S, Satterlee, W. Young, V.M. and Serpick, A.: -- Empiric therapy with Carbencillin and Gentamicin for febrile patients with cancer. N. Eng. J. Med. 284: 1061-1065, - 1971.

- 24.- Paimblad, J.: Combination of amikacin and either Ampicillin or Cephalotin as initial treatment of febrile neutropenic patients. Acta Med. Med. Scand. 212 (6): 379-84, -- 1982.
- 25.- Braine, H. G., Stuart, R. K., Sarai, R., Lietman, P.S.: - Parenteral Trimethoprin-Sulfamethoxazole and Carbencillin as empiric therapy for neutropenic patients with cancer.
- 26.- Tattersall, M.H.N., Spiers, A.S.D. and Darrell, J.H.: Initial therapy with combination of five antibiotics in febrile patients with Leukemia and neutropenia. Lancet 1:-- 162-165, 1971.
- 27.- Carrillo, J. M., Jiménez E.F.: Infecciones en el niño con Leucemia aguda. Bol. Med. Hosp. Infant. Méx. Vol. 38 No. 2, 1981.
- 28.- Wolk, J.A., Stuart, M.J., Stockman, J.A.: neutropenia, -- fever and infection in children with Acute Lymphocytic -- Leukemia. Am. J. Dis. Child. 131: 157-157, 1977.
- 29.- Bauer, A. W., Kirby, W.M.M., Sherris, J. C.: Antibiotic -- susceptibility testing by standardized single disk method. Am. J. Clin. Pathol. 45: 493-496, 1966.
- 30.- Nachman, J. B., Hoing, J. R., Fever and neutropenia in -- children with neoplastic disease: an analysis of 158 -- -- episodes. Cancer 45 (2): 407-12, 1980.

- 31.- Sickles, E.A., Young, V.M., Green W.H.: Pneumonia in Acute Leukemia Ann. Int. Med. 79:528-534, 1973.
- 32.- Fishman, L. S. and Armstrong, D.: Pseudomonas aeruginosa -- bacteremia in patients with neoplastic disease. Cancer 30:- 764-773, 1972.
- 33.- Tores, J. S., Wrigley, P.F., O'Grady, F.: Bacterial infection an acute Leukemia: An analysis of two hundred patients undergoing intensive remission induction therapy. cancer - - 114: 383-391, 1978.
- 34.- Pennington, J.E., Reynolds, H. Y. and Carbine, P.P.: Pseudomona pneumonia: A retrospective study of thity six cases. Am. J. Med. 55: 155 - 160, 1973.
- 35.- Withecar, J.P., Luna, M.A. and Bodey, G.P.: Pseudomona - - bacteremia in patients with malignant disease. Am. J. Med.- 260: 216-223, 1970.
- 36.- Chilcote, R.R., Baehner, R.L.: Septicemia in association -- With Lymphoblastic Leukemia. J. Pediatr. 94: 715, 1979.
- 37.- Klustersky, J. Cappel, R.: Therapy with Carbencillin and -- Gentamicin of for patients with cancer and severe infec- - tions caused by Gram negativ roads. Cancer 31: 321-336, - - 1973.
- 38.- Bodey, G.P., Nies, B.A.: Multiple organism septicemia in -- Acute Leukemia. Arch. Intern. Med. 116:226-272, 1965.

39.- Bloomfield, C.D. and Kennedy, B.J.: Cephalothin, Carben-
cillin and Gentamicin combination therapy for febrile - -
patients with acute non Lymphocytic Leukemia. Cancer 34:
431-437, 1974.

40.- Gill, F.A., Robinson, R.: The relation ship of fever, gra
nulocytopenia and antimicrobial therapy to bacteremia in
cancer patients. cancer 39: 1704-1709, 1977.