

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO 85

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO "LA RAZA"
I. M. S. S.

205

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE CEFOTAXIMA
EMPLEADA COMO MONOTERAPIA Y TERAPIA
ANTIMICROBIANA COMBINADA, EN PACIENTES
CON LEUCEMIA AGUDA CON FIEBRE Y
GRANULOCITOPENIA.

[Handwritten signature]
P.A.

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA
P R E S E N T A :
Dr. MAURO ALBERTO LUNA JAIMES

DIRECTOR DE TESIS: DRA. MARIA ELENA ZARSOZA MORALES



México, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1990



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 está 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.

I N D I C E

	PAGS.
OBJETIVO	1
ANTECEDENTES	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
HIPOTESIS	7
MATERIAL Y METODOS	8
ESTADISTICA EMPLEADA	12
CONSIDERACIONES ETICAS	13
RESULTADOS	16
TABLAS Y ANEXOS	19
DISCUSION	29
CONCLUSIONES	31
BIBLIOGRAFIA	33

O B J E T I V O

Determinar la utilidad de la Cefotaxima empleada como Monoterapia, comparada con la Terapia Combinada con Beta Lactámico-Aminoglucosido, en pacientes con Leucemia Aguda con Fiebre y Granulocitopenia.

ANTECEDENTES

En los últimos años se ha logrado un incremento notable en las posibilidades de curación en padecimientos como la Leucemia Aguda, en parte debido a una reducción en la mortalidad por infección, causa común de muerte en estos pacientes, por lo que el uso de antimicrobianos en pacientes con Neutropenia Grave e Infección es un recurso terapéutico útil. (1-3)

Existen factores de riesgo predisponentes descritos, como son alteraciones en la integridad funcional de los leucocitos, reserva de fagocitos, cantidad de anticuerpos circulantes, inmunidad mediada por células, cambios en las barreras físicas, como en los casos de mucositis o el uso de procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos, incluso la misma flora normal del paciente. (1)

Sin embargo, el factor de riesgo más importante es la disminución en la cuenta de granulocitos, (1-6) favorecida por la enfermedad de base o la administración de quimioterapia.

Se considera paciente inmunocomprometido, a aquél que cuenta con un número de granulocitos totales menor de mil por milímetro cúbico y con alto riesgo de infectarse cuando la cifra se reduce a menos de quinientos por milímetro cúbico. (1)

Los signos y síntomas indicativos de infección pueden no manifestarse en forma temprana y entre ellos se encuentra la

fiebre como el más frecuente, considerándose como pauta para el inicio de Terapia Antimicrobiana, empírica aún sin detectarse foco infeccioso aparente (1-4).

Las infecciones se originan principalmente en tractos -- gastrointestinales y respiratorio, sitios en donde la quimioterapia altera las barreras mucosas.

Los patógenos más frecuentemente encontrados son estafilococo aureus y epidermidis entre los gram positivos y Escherichia coli, Klebsiella y pseudomonas entre los gram negativos, los que causan entre el 50 y 60% de las infecciones iniciales (6).

Se ha observado que en aproximadamente el 40 a 50% de -- los casos no se aísla ningún germen en los cultivos iniciales tomados a los pacientes (7).

El inicio de antimicrobianos en forma temprana ante la -- sospecha de proceso infeccioso agregado ha reducido significativamente la morbi-mortalidad y secuelas secundarias (4-6) -- por lo que la Terapia Antibiótica empírica es aceptada como -- una práctica común en pacientes con granulocitopenia e infección. La selección racional de un régimen terapéutico adecuado, requiere del conocimiento de los factores predisponentes, tipo de infección presente y patógenos más frecuentes en determinada institución hospitalaria (6). Múltiples estudios -- han considerado la eficacia de la combinación de antibióticos

con alto poder bactericida por el mecanismo de sinérgia (beta lactámico-aminoglucósido, beta lactámico-beta lactámico, beta lactámico-carbenicilina) (8-10), no obstante esta terapia ha incrementado la resistencia, sobre todo por gérmenes gram positivos y la presencia de sobre infecciones. (10)

Se considera a las cefalosporinas de tercera generación usadas como monoterapia, como agentes antimicrobianos de gran utilidad en los pacientes inmunocomprometidos, por su gran actividad contra los patógenos encontrados y la menor producción de efectos tóxicos (7-110. Sobre todo a nivel renal. -

Estos antibióticos constan en su estructura de un anillo de dihidro-tiazolidina, unido a un anillo beta lactámico y un átomo de sulfuro en posición 1 del primero. Sustituciones en la posición 3 de éste aumentan su actividad antimicrobiana y en el anillo beta lactámico condiciona mayor estabilidad a enzimas beta lactamasas (11). En cuanto a su mecanismo de acción influyen tres aspectos: Capacidad de entrada de la molécula a la pared celular de la bacteria, estabilidad a enzimas producidas por ésta y afinidad por enzimas comprometidas en la síntesis de la pared. Las cefalosporinas clasificadas farmacológicamente de tercera generación muestran diferencias en relación a su metabolismo, vida media, mecanismos de eliminación y espectro antimicrobiano. Entre las más estudiadas se encuentra la cefotaxima, que cuenta entre sus características una vida media de aproximadamente una hora y baja capacidad -

de unión a proteínas séricas con niveles séricos adecuados en seis horas (7-11).

Presenta gran volumen de distribución y se metaboliza en el hígado a desacetil-cefotaxima metabolito inactivo.

Se elimina por vía renal por mecanismos tubulares y de filtración glomerular, sin presentar acumulación importante en pacientes con falla renal y atraviesa la barrera hemato-encefálica en buena proporción, en procesos inflamatorios. Dentro de sus efectos adversos se encuentran reacciones de hipersensibilidad, principalmente a nivel de piel, diarrea y más raramente alteraciones hematológicas pasajeras como anemia y granulocitopenia.

No se ha observado durante su uso hepatotoxicidad o nefrotoxicidad (11).

Su espectro de acción incluye gran actividad contra gérmenes gram positivos principalmente estreptococos (piogeno, pneumoniae) estafilococo (aureus, epidermidis); excelente acción contra haemophilus y especies de neisserias.

Entre los gram negativos se reporta muy buena actividad contra enterobacterias y aceptable contra especies de anaerobios y bacteroides. Tiene actividad contra pseudomonas aunque menor que antibióticos de elección como la carbenicilina (7-11). Su espectro cubre gérmenes patógenos más frecuentemente encontrados en procesos infecciosos en pacientes inmunocomprometidos como los del motivo del presente estudio (11-13).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza se maneja un número considerable de pacientes con leucemia aguda, con procesos infecciosos agregados como mayor complicación. El empleo de Terapia Antimicrobiana combinada, beta lactámico-aminoglucósido ha sido estandarizado en estos pacientes con resultados favorables, observando sin embargo incremento en la resistencia a los mencionados medicamentos por los gérmenes más frecuentemente encontrados. Esto ha llevado a la búsqueda de nuevos antibióticos que además cuenten con menor toxicidad y espectro que permita su uso como monoterapia.

En este estudio se compara la respuesta en los pacientes mencionados al uso de monoterapia con cefotaxima y terapia combinada con dicloxacilina más amikacina que de acuerdo a resultados nos permita comprobar la eficacia de la primera y contar con un tratamiento con ventajas sobre el habitual.

H I P O T E S I S

Hipótesis alternativa.

Hi

"El empleo de cefotaxima como monoterapia en pacientes con leucemia aguda, fiebre y granulocitopenia es más eficaz que la terapia combinada de un beta lactámico y aminoglucósido".

Hipótesis de nulidad.

Ho

"El empleo de cefotaxima como monoterapia en pacientes con leucemia aguda, fiebre y granulocitopenia no es más eficaz que la terapia combinada de un beta lactámico y aminoglucósido".

MATERIAL Y METODOS

El estudio se llevó a cabo en un período comprendido del mes de Junio a Diciembre de 1989, con pacientes en edad pediátrica atendidos en el servicio de Hematología del Hospital General del Centro Médico La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social, con diagnóstico de leucemia aguda los cuales cumplieron con los siguientes criterios.

CRITERIO DE INCLUSION.

Pacientes en edad pediátrica independiente del sexo con diagnóstico de leucemia aguda, sin importar el tipo y el tiempo de evolución de la misma.

Cuenta de neutrófilos menor de 500 por milímetro cúbico que cursaron con fiebre, con o sin foco infeccioso aparente e independiente de resultados de cultivos.

Cuenta de neutrófilos entre 500 y 1000 por milímetro cúbico y en tratamiento de quimioterapia que se sabe produce de cremento de esas cifras y que cursen con fiebre con o sin foco infeccioso aparente e independiente de resultados de cultivos.

La fiebre será definida como la temperatura corporal mayor o igual a 38 grados centígrados registrada en dos o más ocasiones en 24 horas tomada a nivel axilar, que no se explique por el padecimiento de base o por la quimioterapia recibida.

da.

CRITERIOS DE NO INCLUSION.

Pacientes con fiebre y cuenta de neutrófilos mayor de -- 500 por milímetro cúbico.

Pacientes que presenten fiebre que reciban quimioterapia con cuenta de neutrófilos mayor de 1000 por milímetro cúbico.

Pacientes que presenten fiebre y que ésta se explique -- por el padecimiento de base o quimioterapia recibida.

Pacientes que hayan recibido 48 horas antes algún anti-- biótico.

Pacientes que se encuentren en etapa terminal de su pade-- cimiento hematológico.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

Pacientes en quienes los cultivos sean positivos inicial-- mente sólo a hongos.

Los pacientes incluidos fueron hospitalizados en el ser-- vicio, en donde se realizó ficha de identificación, revisión de expediente clínico y por biometría hemática se determinó -- el grado de inmunosupresión. Después de la evaluación inicial se incluyeron en forma acumulativa con números aleatorios for-- mando dos grupos.

Grupo A: Pacientes que recibieron cefotaxima a dosis de 150 mg. por kilo de peso por día, dividida en 4 dosis por vía intravenosa, por un período mínimo de 10 días.

Grupo B: Pacientes que recibieron dicloxacilina a dosis de 200 mg. por kilo de peso por día, dividida en 4 dosis y amikacina a dosis de 15 miligramos por kilo de peso por día, dividida en tres dosis ambos a usarse por vía intravenosa por un período mínimo de diez días.

Como estudios complementarios, en todos los casos se solicitó antes del inicio del tratamiento antimicrobiano lo siguiente: Urocultivo, coprocultivo, cultivo de secreciones (de acuerdo a hallazgos clínicos) y por lo menos dos hemocultivos para bacterias y hongos, así como radiografía de tórax.

La evaluación se realizó de la siguiente forma: Evolución clínica cotidiana incluyendo revisión de la curva térmica y exploración física minuciosa vigilando datos clínicos de infección.

A las 72 horas de inicio de tratamiento se tomó biometría hemática de control y se revisaron resultados de cultivos.

Durante la evolución se revisaron y repitieron los parámetros clínicos o estudios de gabinete que se consideraron necesarios.

Los datos iniciales y de la evolución se recolectaron en una hoja especial que se anexa al final.

TIPO DE ESTUDIO.

Es un estudio clínico, prospectivo, comparativo, observacional, bivariable, bicondicional, con una variable independiente con dos niveles.

Variable Independiente: Tratamiento Antimicrobiano.

Nivel I.- Cefotaxima = cefalosporina.

Nivel II.- Dicloxacilina = beta lactámico más amikacina_aminoglucósido.

Variable Dependiente: Respuesta a tratamiento.

CRITERIOS DE EVALUACION.

Eficaz: Desaparición de la fiebre por más de cinco días.

En caso de haber Datos Clínicos de Infección, remisión - de éstos, en cinco días.

Negativización de cultivos en caso de haber presentado - positividad inicial.

No Eficaz: Fiebre persistente atribuible al mismo proceso infeccioso, después de cinco días de manejo.

Persistencia de Datos Clínicos de Infección si existían.

Persistencia de cultivos positivos a la bacteria inicialmente aislada.

Escala de medición de variables: Nominal y Cualitativo.

ESTADISTICA EMPLEADA

No Paramétrica: Prueba exacta de Fisher, considerándose_ valores significativos de $P < 0.05$.

CONSIDERACIONES ETICAS

Dado que se trata de un estudio farmacológico, para la inclusión de un paciente a esta investigación, se explicó a los padres las formas de tratamiento a administrar y la selección aleatoria, solicitándose su autorización previa por escrito (Hoja Anexa).

HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO "LA RAZA"

SERVICIO HEMATOLOGIA PEDIATRICA

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

NUMERO DE CAMA: _____

Yo _____, autoriz6 por me--
dio de la presente, la inclusi6n de mi hijo al estudio titula
do: "Estudio Comparativo entre Cefotaxima Empleada como Mono-
terapia y Terapia Antimicrobiana Combinada, en Pacientes con_
Leucemia Aguda con Fiebre y Granulocitopenia". Antes de mi -
aceptaci6n se me ha explicado la selecci6n aleatoria y las -
distintas formas de tratamiento a administrar, as4 como sus -
ventajas y posibles efectos adversos.

FIRMA Y FECHA

HOJA DE RECOPIACION DE DATOS

PROTOCOLO DE INVESTIGACION:

MANEJO DEL PACIENTE INMUNOCOMPROMETIDO

Nombre: _____ Cédula: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Peso: _____

Diagnóstico: _____

Proceso Infeccioso Agregado: _____

Fecha de inicio de antibiótico(s): _____

Leucocitos iniciales: _____ Neutrofilos absolutos: _____

Datos Clínicos o Paraclínicos de Infección: _____

Manejo: _____

Fecha de inicio: _____ Fecha de término: _____

Manejo asociado: _____

Evolución: _____

Respuesta final: _____

Fecha: _____

Recolectó: _____

RESULTADOS

Se incluyeron en total cuarenta pacientes que reunieron los criterios previamente mencionados.

En el grupo que recibió dicloxacilina amikacina 7 pacientes pertenecieron al sexo masculino y 13 al sexo femenino. -- Mientras que en el grupo de la cefotaxima se encontraron 10 - pacientes del sexo masculino y 10 del femenino.

En total fueron 17 pacientes del sexo masculino y 23 para el sexo femenino.

Para el grupo de sinérgia antimicrobiana la leucemia linfoblástica aguda se encontró en 16 pacientes (80%) y la leucemia no linfocítica aguda se presentó en 4 pacientes, con predominio de leucemia mieloblástica M4 en 3 pacientes. (Cuadro y Gráfica 2).

En el grupo que recibió cefotaxima en 19 pacientes (95%) se encontró leucemia linfoblástica aguda y solamente un paciente con leucemia mieloblástica M4.

El porcentaje total fue de 87.5% para la leucemia linfoblástica aguda y el 12.5% para leucemia no linfocítica aguda con predominio de la forma M4 mieloblástica (Cuadro y Gráfica 2).

El promedio de edad de los pacientes fue de 7.9 años - - (Gráfica cuadro 1).

Respecto a los criterios de respuesta el único dato constante fue la presencia de fiebre. En el grupo del tratamiento combinado la fiebre remitió en 16 pacientes (80%) después del manejo, con resultados estadísticos significativos ($p < 0.01$). En los pacientes que recibieron cefotaxima, la fiebre remitió después del tratamiento en 18 pacientes (90%) también con significado estadístico $p < 0.01$. (Cuadro 5 Gráfica 3).

En cuatro pacientes de cada grupo se detectó al inicio - del estudio foco infeccioso, persistiendo al final del tratamiento en un paciente para cada grupo respectivamente. No se detectó foco infeccioso aparente en el resto de los pacientes sin encontrarse significancia estadística respecto a este punto. (Cuadro número 3 y 6).

Los cultivos tomados durante el estudio reportaron positividad para hemocultivo y coprocultivo en un 10% para los - - pacientes con dicloxaciclina y amikacina. En el grupo de cefotaxima los hemocultivos fueron positivos en un 10% y 5% para los coprocultivos. En un paciente se aisló candida albicans - de un exudado faringeo. El porcentaje global de ambos grupos a cultivos positivos fue del 17.5% (Cuadro 4).

De los cultivos inicialmente positivos todos se negativizaron después de los esquemas de tratamiento. (Cuadro 7).

Del total de pacientes sólo en uno de ellos se presentó una reacción adversa en el grupo de dicloxacilina y amikacina

manifestada como exantema cutáneo el cual remitió con la eliminación de la dicloxacilina.

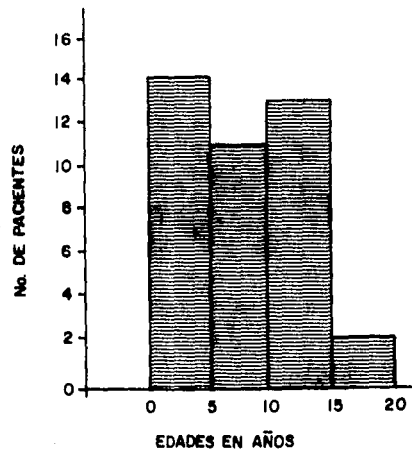
Solamente fue posible determinar la causa de fracaso terapéutico, en un paciente que recibió cefotaxima, el cual cursó con apendicitis aguda y absceso residual o con cultivo positivo a pseudomona, aeruginosa, el cual recibió carbenicilina. En 4 pacientes restantes no fue posible determinar la causa del fracaso a los dos esquemas antimicrobianos empleados.

DISTRIBUCION POR GRUPOS DE EDAD DE PACIENTES CON
LEUCEMIA AGUDA Y GRANULOCITOPENIA H.G. C. M. R.
1989

EDADES (AÑOS)	No.	%
0 — 4	14	35.0
5 — 9	11	27.5
10 — 14	13	32.5
15 — 19	2	5.0
TOTAL	40	100.0

CUADRO No. 1

DISTRIBUCION POR GRUPOS DE EDAD DE PACIENTES CON
LEUCEMIA AGUDA Y GRANULOCITOPENIA H.G. C. M. R.
1989



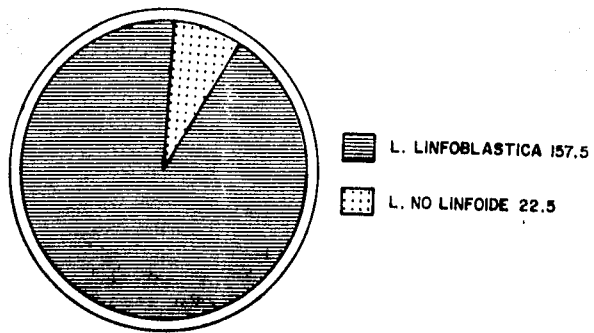
GRAFICA No. 1

FRECUENCIA DE TIPOS DE LEUCEMIA ENCONTRADOS
EN EL ESTUDIO

TIPO DE LEUCEMIA	No.	%
L. L. A.	35	87.5
L. N. L. A.	5	12.5
TOTAL	40	100.0

CUADRO No. 2

L. L. A. LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA
L. N. L. A. LEUCEMIA NO LINFOIDE AGUDA



GRAFICA No. 2

FOCOS INFECCIOSOS ENCONTRADOS

FOCO INFECCIOSO	Nº	%
G. E. P. I.	5	12.5
NEUMONIA	3	7.5
TOTAL	8	20.0

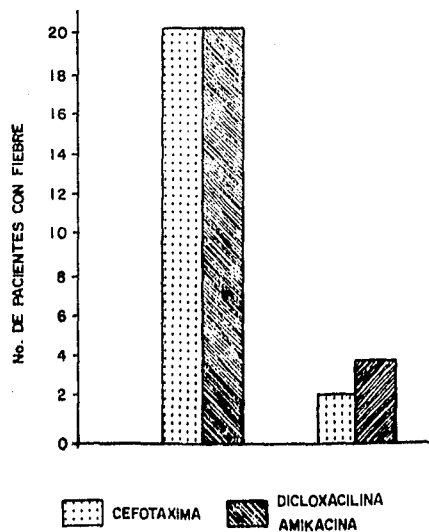
CUADRO No. 3

GERMENES AISLADOS EN HEMOCULTIVOS

GERMENES	Nº	%
ESTREPTOCOCO ESPECIE.	1	2.5
ESTREPTOCOCO NEUMONIAE.	1	2.5
SEUDOMONA AERUGINOSA	1	2.5
EUTEROBACTER ESPECIE	1	2.5
TOTAL	4	10.0

CUADRO No. 4

COMPORTAMIENTO DE LA FIEBRE EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA Y
GRANULOCITOPENIA POSTERIOR A USO DE ANTIMICROBIANOS
1989



GRAFICA No. 3

COMPORTAMIENTO DE LA FIEBRE EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA Y
 GRANULOCITOPENIA POSTERIOR A USO DE ANTIMICROBIANOS
 1989

ANTIMICROBIANOS	ANTES		DESPUES		P
	No.	%	No.	%	
DICLOXACILINA-AMKACINA	20	100.0	4.0	20.0	<0.01
CEFOTAXIMA	20	100.0	2.0	10.0	<0.01

CUADRO No. 5

PRESENCIA DE FOCO INFECCIOSO EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA
Y GRANULOCITOPENIA POSTERIOR A USO DE ANTIMICROBIANOS H.G.C.M.R.
1989

ANTIBIOTICOS	ANTES		DESPUES		P
	No.	%	No.	%	
DICLOXACILINA-AMIKACINA	4	20.0	1	5.0	0.14
CEFOTAXIMA	4	20.0	1	5.0	0.14

CUADRO No. 6

POSITIVIDAD DE HEMOCULTIVOS EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA Y
 GRANULOCITOPENIA POSTERIOR A USO DE ANTIMICROBIANOS
 1989

ANTIBIOTICOS	A N T E S		D E S P U E S		P
	No.	%	No.	%	
DICLOXACILINA-AMIKACINA	2	10.0	0	0.0	0.24
CEFOTAXIMA	2	10.0	0	0.0	0.24

CUADRO No. 7

DISCUSION

La infección continúa siendo causa más común de muerte - en pacientes con leucemia aguda con neutropenia grave y fiebre, por lo que el uso empírico de antibióticos representa -- un recurso universalmente aceptado para estos pacientes (1-3-19-20).

De acuerdo a lo reportado en la literatura los signos y - síntomas de infección no se manifiestan en forma temprana, en relación a nuestro trabajo el único dato constante de inflamación fue la fiebre, dato referido en estudios previos reportados (1-4).

No hubo diferencias respecto a los gérmenes reportados - aislados en nuestros pacientes con lo reportado en otras unidades médicas, siendo los gérmenes más frecuentes estafilococo aureus dentro de los gram positivos. E coli y pseudomona - como gran negativo (6).

Se encontró un porcentaje inferior de cultivos positivos a lo previamente reportado por Klastersky y Aviles en México, en pacientes adultos. (7-19-20).

Múltiples estudios han sugerido la combinación antimicrobiana para el manejo de pacientes con leucemia aguda neutropenia y fiebre, pero pocos hablan del empleo alternativo de unsólo antibiótico de amplio espectro, sobre todo en pacientespediátricos, la mayoría de los reportes hablan del fracaso -

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

terapéutico con el empleo de monoterapia aislada (7). En nuestro estudio el empleo de monoterapia con cefotaxima no resultó ser más eficaz que la combinación de dicloxicilina-amikacina, pero si demostró ser una buena alternativa para el manejo de pacientes con neutropenia y fiebre, considerando que en casos de pacientes en quien se aisle pseudomona el antibiótico de elección continúa siendo la carbenicilina, por lo que se recomienda en combinación con cefotaxima, según reportes de Aviles (19-20).

Aunque en nuestro estudio la cefotaxima demostró ser una buena alternativa para el manejo de pacientes con neutropenia y fiebre, se podría con un número mayor de pacientes unificar un criterio de manejo, en estos casos, en el servicio de hematología pediátrica.

CONCLUSIONES

Los hallazgos del presente trabajo no mostraron diferencia en cuanto a lo reportado en la literatura respecto a la frecuencia de leucemia aguda en edad pediátrica siendo el promedio de edad más afectado de cinco a siete años para la leucemia linfoblástica aguda.

En relación a los signos inflamatorios clásicos de infección, el único dato constante fue la presencia de fiebre en pocos casos se asoció la presencia de foco infeccioso aparente, siendo lo encontrado a nivel de aparato respiratorio y digestivo.

El porcentaje de cultivos positivos fue inferior a lo reportado en estudios anteriores lo que pudiera estar asociado a dificultades técnicas de aislamiento.

Debido a los resultados del trabajo, se consideró a la fiebre como el mayor signo de respuesta, ya que se ha descrito como el signo temprano primario e invariablemente presente en el grupo de pacientes estudiados.

Ambos esquemas de manejo demostrarán adecuada eficacia para el tratamiento de pacientes con leucemia aguda que cursan con fiebre y granulocitopenia, con significancia estadística, sin encontrarse diferencia al comparar los dos tipos de tratamiento.

En este estudio se concluye que la cefotaxima empleada - como monoterapia es tan eficaz como el tratamiento combinado de dicloxacilina y amikacina en el tratamiento de los pacientes con leucemia aguda que cursan con fiebre y granulocitopenia, siendo por lo tanto una buena alternativa de manejo.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Pizzo P, Comers J, Cotton D, Gress, J, Hathon J:
Approaching the controversies in antibacterial management of cancer patients. Am J Med 1984; 76: 436-49.
- 2.- Wade J, Johnson D, Bustamente C: Monotherapy for empiric-treatment of fever in granulocytopenic cancer patients. -
Am J Med 1986; 80:85-95.
- 3.- Love L, Schimpff S, Shiffer C, Wiernik P: Improved prognosis for granulocytopenic patients with gram negative bacteremia. Am J Med 1980; 68:643-48.
- 4.- Schimpff S: Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. Am J Med 1986; 80:13-20.
- 5.- De Jong C, Wade J, Shimpff S, Newman K, Finley R, Salvatore P, Moody P: Empiric antibiotic therapy for suspected -- infection in granulocytopenic cancer patients. Am J Med --
1982; 73:89-96
- 6.- Brown A: Neutropenia, fever and infection. Am J Med 1984 -
76:421-428
- 7.- Klastersky J: New antibacterial agents: The role of new -- penicilins and cephalosporins in the management of infection in the granulocytopenic patients. Clin Haemato 1984 -
13:587-98

- 8.- Eichenwald H: Antimicrobial therapy in infants and children :Update 1976-1985. Part I. J Pediatr 1985; 107: 161-68.
- 9.- Shimpff S: Three antibiotic regimens in the treatment --- whit infection in febrile granulocytopenic patients whit-cancer. J infect dis 1978; 137:14-29
- 10.- Serra P, Santini C, Mandelli F, martino P: Superinfections during antimicrobialtreatment whit betalactam aminoglycosi de combinations in neutropenic patients whit hematology ma lignancies. Infection 1985 1985; 13:115-22
- 11.- De Jongh C, Joshi J, Thompson B, Newman K, Finley R: A --- double beta lactam combination versus an aminoglycoside -- containg regimen as empiric antibiotic therapy for febrile granulocytopenic cancer patients. Am J Med 1986; 80:101--10
- 12.- Wade J, Bustamente C, Johnson D: Monotherapy for empiric - treatment of fever in granulocytopenic cancer patients. Am J Med 1986; 80:85-95
- 13.- Neu H: The new beta lactamasa stable cephalosporins. Ann Int Med 1972;97:408-19
- 14.- Kramer B, Pizzo P, Witesbsky F, Wwsley R: Role of serial - microbiologic surveillane and clinical evaluation in the-management of cancer patients with fever and granulocyto--penia Am J Med 1982; 72:561-68

- 15.-Eichawald H: Antimicrobial therapy in infants and children Update 1976-1985. Part II. J Pediatr 1985; 107:337-45
- 16.- Hablerhodes K, Johnson C: Antibiotic therapy for severe - infections in infants and children. Mayo clin Proc 1987;- 62:1018-24
- 17.- Mac Craken G: New antimicrobial agents for pediatricians. Pediatr infect dis. 1985; 120:10-12
- 18.- De Jongh C, Joshi J, Newman K, Moody M, Staniford R: Antibiotic synergism and response in gram negative bacteremia in granulocytopenic cancer patients. Am J Med 1986; 80:96-100
- 19.- Aviles A, Prato C, Pizzuto J: Infección en pacientes con granulocitopenia. II. Evaluación de 2 programas terapéuticos. Rev Med IMSS 1987; 25:115-119
- 20.- Aviles A, Prato C, Pizzuto J: Evaluación de dos combinaciones de antimicrobianos para el tratamiento de pacientes con neutropenia e infección. Rev Med IMSS 1986; 24:349-353
- 21.- Abrahamson J, Survey methods in community medicine. 2° ed.- Londres: Livinstone, 1979
- 22.- Guerrero R: Epidemiología. México; Fondo educativo interamericano, 1981

- 23.- Lilienfeld A. Fundamentos epidemiología 2° Ed: México. --
Fondo educativo interamericano 1976.
- 24.- Vázquez Camacho L: El método científico en la investiga--
ción en ciencias de la salud, México: Ed. Mendez Otero --
1988
- 25.- Joshi JH, Schimpff: Therapy of infection in granulocyto--
penic patients with cancer. Clin Onc 1983; 2:611-634