

11218  
8  
2ej.



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

División de Estudios de Postgrado  
e Investigación  
Facultad de Medicina

“TRATAMIENTO EMPIRICO DEL PACIENTE  
LEUCEMICO CON FIEBRE Y NEUTROPENIA:  
COMPARACION DE DOS REGIMENES  
ANTIMICROBIANOS”

TESTES CON  
FALSA DE ORIGEN

T E S I S  
Que para obtener el grado de:  
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA  
p r e s e n t a

DRA. MARTHA PATRICIA PERALTA MILLAN



IMSS

1992



## **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

INTRODUCCION	1
OBJETIVO, MATERIAL Y METODOS	15
CRITERIOS DE INCLUSION, CRITERIOS DE EXCLUSION, CRITERIOS DE RESPUESTA	16
TABLA DE COMPARACION DE GRUPOS	17
TIPOS DE INFECCION	18
RESULTADOS	19
DISCUSION	22
BIBLIOGRAFIA	23

## INTRODUCCION

La leucemia aguda, descrita por primera vez por Vel -  
peau(1), es un trastorno clonal, que se origina en una célula  
progenitora o tronco, la cual es afectada en su proliferación y  
diferenciación. Su etiología es desconocida, pero hay evidencia  
en modelos experimentales, que diversos agentes ambientales co-  
mo radiaciones, sustancias químicas y virus, son capaces de mo-  
dificar el DNA nuclear, y que esta acción es aumentada en algu-  
nos casos por predisposición genética(2).

Es la neoplasia hematológica más frecuente en la ni -  
ñez, su frecuencia en nuestro medio hospitalario es de 80 a 90%  
presentándose 60 casos de novo por año, con porcentajes simila-  
res de las estirpes linfóide y mielóide.

A través de los años se han intentado diversos siste -  
mas de clasificación para las leucemias agudas; inicialmente -  
considerando sus características morfológicas e histoquímicas,  
la Asociación Franco-Americano-Británica (FAB) estableció su -  
clasificación en 1985, universalmente adoptada, diferenciándolas  
en leucemia mielóide aguda con sus 7 subtipos y leucemia lin -  
fóide aguda, con los correspondientes 3 subtipos.

Sin embargo, han surgido otras clasificaciones basadas  
en características inmunofenotípicas y citogenéticas(3), las -  
cuales tienen además influencia en el pronóstico de la misma -  
forma que otros factores ya conocidos como edad, cuenta de leu-  
cocitos, actividad tumoral extramedular y tiempo necesario para  
alcanzar la remisión completa(4).

El avance en el conocimiento de la fisiopatología y  
el comportamiento molecular de la enfermedad, ha permitido el -  
surgimiento y la evolución del tratamiento de la leucemia agu-  
da, con incremento en las tasas de remisión completa e incluso  
de curación. El progreso ha sido notable, sobre todo en el caso  
de la leucemia linfóide aguda del niño, ya que en la mitad de -  
los 1960's con el empleo de 2 medicamentos antineoplásicos, es-  
pecíficamente prednisona y vincristina por el Dr. Aur(5), en el  
Hospital de St. Jude, menos del 10% de los casos resultaban en -  
curación, en comparación con lo que sucede en la actualidad, co-  
mo lo demuestra el grupo de estudio del cáncer del niño (CCSG)-  
(6), quienes han utilizado quimioterapia combinada, obteniendo -  
la curación en más de 70% de los pacientes.

Este incremento en la intensidad de la quimioterapia -  
ha traído como consecuencia, aumento en la morbi-mortalidad  
por mielosupresión. Actualmente, como lo documentan múltiples -  
estadísticas, la infección es la principal causa de muerte en -  
pacientes con leucemia aguda en un 75%(2).

Los factores más importantes que predisponen a in -  
fección son: 1) granulocitopenia, 2) disfunción inmune celular, 3)  
alteración de la inmunidad humoral, 4) daño de las barreras ana-  
tómicas, 5) fenómenos obstructivos, 6) trastorno del sistema ner-  
vioso central y 7) procedimientos invasivos(7).

La granulocitopenia es el factor de mayor riesgo para infección en pacientes con leucemia aguda, siendo determinantes tanto la intensidad como la duración de la neutropenia. En el centro de cáncer de la Universidad de Maryland entre 1974 y 77-se llevó a cabo uno de los tantos estudios bien controlados que han demostrado que la incidencia de infección empieza a elevarse cuando los neutrófilos son menores de  $500 \text{ xmm}^3$ , con un incremento substancial cuando la cuenta es de cero. Las infecciones más severas y casi todas las bacteremias ocurren cuando el número de neutrófilos es menor de  $100 \text{ xmm}^3$  (8,9). Un factor adicional es la velocidad de disminución de los neutrófilos, ya que se ha observado que la rápida declinación en el número se asocia más frecuentemente con infección. No solo los 2 factores anteriores se relacionan con la infección, también la duración de la fase aplásica, ya que entre mayor sea la duración de la neutropenia, más probabilidad de infección existe (7).

En los pacientes con leucemia aguda en tratamiento, también las barreras anatómicas se dañan, principalmente por los catéteres para acceso vascular (10) y en la mucositis ocasionada por los citotóxicos.

Las anomalías cualitativas en la función fagocítica ocurren como consecuencia de terapia corticosteroide, quimioterapia con agentes como daunorrubicina, metrotexato y vincristina, los cuales pueden inhibir individualmente la fagocitosis, pero que además, en combinación pueden bloquear la actividad bactericida. Se ha observado que niños con leucemia linfocítica aguda, quienes reciben radiación craneoespinal, tienen más alta frecuencia de infección, que los niños no radiados; esto parece deberse a daño transitorio de la actividad bactericida, aunque la fagocitosis permanece intacta (7).

Los microorganismos comúnmente encontrados en pacientes neutropénicos, son bacterias gram-negativas, especialmente *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* gram-positivos, en particular estafilococo coagulasa-negativo, estreptococo alfa-hemolítico y estafilococo aureus; y los hongos, pero los virus y protozoarios también pueden estar implicados. (11).

El Dr. Philip Pizzo (7), quien es uno de los que más han enfocado su estudio en el paciente inmunocomprometido con fiebre y neutropenia, ha descrito el modelo de infecciones documentadas, siendo el primer episodio febril frecuentemente debido a infección bacteriana, particularmente causada por patógenos endógenos. Cuando la neutropenia es profunda y prolongada, la infección por hongos o la superinfección causada por bacterias resistentes, también ocurre, especialmente si el paciente recibe tratamiento con antimicrobianos de amplio espectro. Ocasionalmente, han sido descritas complicaciones fúngicas dramáticas, durante el primer curso de terapia de inducción.

En la mayoría de los episodios febriles observados en estos pacientes, el microorganismo específico es difícil de aislar en el inicio de la fiebre. Apesar de extensos cultivos, solo 20 a 40% de los pacientes febriles tienen una infección microbiológicamente documentada con septicemia.

La frecuencia de infecciones bacterianas documentadas está incrementada en los pacientes con granulocitopenia grave y persistente, siendo los bacilos gram-negativos, los patógenos más aislados; de éstos, los asociados con una alta mortalidad, son las Enterobacteriaceas como *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus* y *Pseudomonas aeruginosa* (12). Sin embargo, recientemente se ha documentado disminución en la frecuencia de septicemia causada por patógenos gram-negativos y un significativo incremento en las infecciones causadas por cocos gram-positivos, principalmente *Estafilococo epidermidis* (13) y *Estreptococos*. El grupo cooperativo internacional de terapia antimicrobiana de EORTC realizó un estudio en 5 fases, evidenciando los resultados lo anterior, ya que en la fase I el porcentaje de bacteremias por gram-negativos fue de 15.7 y por gram-positivos, 5.8 en comparación con la fase V, en la que los gram-negativos y gram-positivos, fueron responsables de 10.5 y 17.7% de las bacteremias, respectivamente (7).

La exacta razón para este cambio epidemiológico permanece sin aclararse; varias hipótesis han sido elaboradas: La pronta terapia antimicrobiana empírica contra patógenos gram-negativos puede ser efectiva en la disminución de la tasa de recuperación de estos microorganismos en los hemocultivos; la mejora en la profilaxis usando antibióticos orales absorbibles tales como trimetoprim con sulfametoxazol o fluoroquinolonas, ha mostrado también disminución en la incidencia de septicemia por bacilos gram-negativos en pacientes con alto riesgo; además, estos antimicrobianos son pobremente efectivos contra especies tales como *Estreptococo pneumoniae* o el grupo viridans de *Estreptococo*. Además, la mayoría de los pacientes tratados con un régimen antineoplásico intensivo tienen por lo menos un catéter endovenoso, lo cual puede constituir una fuente de infección causada principalmente por *Estafilococo*. Otras fuentes potenciales de gram-positivos en pacientes neutropénicos han sido también sugeridas, incluyendo el tracto gastrointestinal y la orofaringe sobre todo en pacientes que desarrollan mucositis por metotrexate (11).

Sin embargo, apesar de la recientemente incrementada frecuencia documentada de septicemia causada por cocos gram-positivos, la mortalidad general relacionada a estas complicaciones, es mucho más baja que la asociada con septicemia por bacilos gram-negativos (14, 15). Asimismo, las infecciones causadas por anaerobios, tales como especies de *Clostridium*, son infrecuentes y representan menos del 1% de los microorganismos aislados.

Las infecciones por hongos son actualmente una causa mayor de morbilidad y mortalidad en pacientes neutropénicos y la incidencia de estas complicaciones que amenazan la vida, se está incrementando (16, 17). Numerosos reportes de centros de tra-

tamiento del cáncer dan evidencia de infecciones fúngicas invasivas documentadas por histopatología en 10 a 40% de las autopsias de pacientes con neoplasias hematológicas(18). Muchos factores predisponentes han sido identificados, incluyen aquellos que inducen cambios en la flora normal y favorecen el desarrollo de hongos, como son: neutropenia prolongada de más de 2 semanas, hospitalización prolongada, previa exposición a agentes antimicrobianos, lo cual induce cambios en la flora normal y favorece el crecimiento de hongos; así como los corticosteroides, los procedimientos invasivos, así como la falta de control de la enfermedad subyacente(19, 20).

De Gregorio M. (21) encontró en un estudio epidemiológico, que los patógenos fúngicos más comunes en pacientes neutropénicos, son especies de *Candida* y *Aspergillus*, y menos frecuentemente, *Torulopsis glabrata*, agentes de mucormycosis, *Trichosporon*, *Fusarium* y *Pseudallescheria boydii*. Las especies de hongos previamente considerados contaminantes, han sido descritas en tales circunstancias, y no deben ser ignoradas por el médico, particularmente en aquellos pacientes recibiendo profilaxis o tratamiento con varios agentes antimicóticos que favorecen la colonización con especies de hongos inusuales. La candidiasis y aspergilosis usualmente tienen una presentación clínica característica en pacientes neutropénicos, sin embargo, el diagnóstico exacto sigue siendo extremadamente difícil y es todavía frecuentemente un hallazgo en la autopsia. La prueba histológica definitiva es mandatoria para establecer el origen causal de infección por levaduras aisladas de sitios como esputo, faringe, orina, debido a la frecuente colonización de estos pacientes por hongos.

La relevancia clínica de tales cultivos sigue siendo materia de controversia, particularmente con *Candida albicans*. Excepto por hemocultivos positivos para levaduras, los otros cultivos positivos obtenidos de esputo, orina y las heces, no serían considerados prueba definitiva de candidiasis invasiva. Aproximadamente, 50% de los pacientes con micosis probada por autopsia, no tienen un hemocultivo positivo premortem(22).

Las infecciones virales también pueden presentarse, particularmente los herpesvirus como el herpes simple, el de la varicela zoster y citomegalovirus(23).

El desarrollo de una infección en un paciente neutropénico puede ser acompañado por manifestaciones clínicas múltiples o por ninguna. Si la fiebre se presenta, es muy sugestiva de infección, sin embargo, se debe considerar que puede ser ocasionada por medicamentos, transfusiones, lisis tumoral y por la enfermedad subyacente.

El nivel de fiebre que impulsaría la terapia antimicrobiana ha sido controversial y varía en diferentes instituciones; la Sociedad de enfermedades infecciosas de América(24) considera fiebre, una determinación de temperatura oral de 38.3°C o más en la ausencia de causas ambientales obvias y la temperatura

de 38.0°C o más, por lo menos una hora, indica un estado febril - siendo criterios suficientes para iniciar el tratamiento empírico.

La capacidad disminuida de la respuesta inflamatoria en el paciente neutropénico puede enmascarar los signos y síntomas usuales de infección. Por lo tanto es prioritario un examen físico cuidadoso. Debe prestarse especial atención a la cavidad oral y las piezas dentarias para buscar evidencia de ulceraciones o enfermedad periodontal; la piel se debe examinar en detalle, buscando sitios de venopunción con cambios sugestivos de infección, ya que ésta puede progresar rápidamente a septicemia. Otros sitios frecuentes de infección que deben ser considerados, son la región perianal y perirrectal.

Son útiles las radiografías de senos paranasales y de tórax, ésta última sobre todo, ya que la neumonía ocurre en más del 25% de los pacientes con fiebre y neutropenia y pueden ser la fuente de bacteremia en más del 60% de los que se identifica foco infeccioso. Sickles y cols. que han revisado las manifestaciones clínicas de infección en pacientes neutropénicos, han concluido que 95 a 97% de los pacientes con neumonía pueden presentar anomalías radiográficas, 30% carecen de estertores a la auscultación y en 50 a 60% les faltan signos de consolidación; aún más, 25% de incidencia de radiografías anormales son encontradas en la ausencia de signos y síntomas(25).

Por lo anterior es fundamental en todo paciente con fiebre y neutropenia obtener hemocultivos previos al inicio de antimicrobianos; si el paciente tiene catéter central debe tomarse una muestra a través de éste último y otra de una vena periférica, y después periódicamente si la fiebre persiste(24).

También pueden obtenerse cultivos de exudado faríngeo urocultivo, coprocultivo y de todo sitio que oriente a la identificación del germen causal. Los resultados de éstos, deben ser interpretados con precaución, ya que pueden reflejar flora colonizante más que patógena.

La biopsia pulmonar abierta ha sido sugerida para mayor evaluación en pacientes neutropénicos con infiltrados pulmonares, pero se ha concluido que este procedimiento ofrece riesgos, sobre todo de hemorragia, ya que este tipo de enfermos cursan también con trombocitopenia, por lo que sería realizado en circunstancias especiales, por ejemplo, en el caso de un paciente con deterioro progresivo de sus condiciones generales, en quienes de riesgo potencial la administración de ciertos antimicrobianos por su efecto tóxico; o bien, falta de respuesta o progresión de la enfermedad a pesar de tratamiento.

## PROFILAXIS DE INFECCION

Apesar de múltiples pruebas clínicas investigando la eficacia de varias medidas para prevenir o reducir la incidencia de infección, la más importante medida identificada ha sido la simple práctica del lavado de manos(26). Desde que ha sido bien documentado que casi 85% de los organismos responsables de infección entre los pacientes con cáncer, son derivados de la flora endógena y que casi la mitad de éstos son adquiridos del ambiente hospitalario, la atención ha sido dirigida hacia los mecanismos para prevenir la adquisición de patógenos potenciales.

Los objetos inanimados dentro del ambiente hospitalario, como los grifos, regaderas, respiradores, plantas, los pisos, son reservorios de organismos patógenos. Sin embargo, la mayoría de los estudios epidemiológicos sugieren que la transmisión apartir de tales fuentes, usualmente requiere un vector humano. Así, la más simple y eficaz intervención que puede ser hecha, es adherirse de manera estricta al lavado de manos.

Una segunda maniobra para disminuir la adquisición de nuevos organismos, que fue observado en un trabajo del Dr. Pizzo(27), publicado en 1982, es ingerir los alimentos cocidos, evitando las frutas y vegetales frescos y no procesados, ya que éstos son naturalmente contaminados por gram-negativos, especialmente *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Las fuentes ambientales pueden contribuir a colonización e infección por hongos y bacterias, especialmente *Aspergillus spp* y *Legionella*, respectivamente. En centros donde especies de *Aspergillus* son un problema significativo, los sistemas especiales de flujo de aire laminar o de purificación del agua pueden ser de ayuda(28).

Aunque la técnica de aislamiento inverso ha sido frecuentemente utilizada, el Dr. Nauseef WM y cols. (26), realizaron un estudio para evaluar el valor de ésta técnica y concluyeron que no reduce significativamente la adquisición de nuevos organismos en un ambiente donde el lavado de manos es estrictamente seguido.

Un gran número de estudios clínicos han sido conducidos para investigar la utilidad de regímenes antimicrobianos e inmunológicos profilácticos en pacientes inmunocomprometidos. Las tetraciclinas fueron inicialmente utilizadas, pero no se mostraron resultados exitosos. Dos décadas antes, la gammaglobulina de fuentes humanas por técnicas de fraccionamiento de Cohn(28), fue dada a pacientes con leucemia aguda, pero se registraron fracasos en este intento.

A finales de los 1970's, se utilizaron transfusiones de granulocitos con fines profilácticos por Clift RA(29), Young LS(30) y otros en diferentes trabajos, obteniéndose en general-

disminución en la incidencia de bacteremias, sin embargo, su utilidad no ha sido constante y la frecuencia de efectos adversos es elevada.

Otro tipo de estrategias han incluido la descontaminación gastrointestinal y la descontaminación gastrointestinal selectiva. Porque el tracto gastrointestinal es la fuente de muchos de los patógenos que causan infecciones microbiológicamente definidas, los investigadores han evaluado la eficacia de la reducción de la flora gastrointestinal endógena por la administración de antibióticos orales no absorbibles. La primera demostración práctica de eficacia de estos agentes en un estudio prospectivo bien diseñado, en pacientes leucémicos, fué reportado por Schimpff y cols. en 1975(28), en el cual se redujo la infección y se logró la remisión en pacientes que recibieron vancomicina, gentamicina y nistatina orales, los cuales, sin embargo, son desagradables y generalmente mal tolerados. Otro inconveniente ha sido la emergencia de resistencia bacteriana cuando son utilizados regímenes que contienen aminoglucósidos. Por lo tanto los esquemas dirigidos solamente a la reducción de la flora gastrointestinal endógena, no pueden recomendarse.

Una técnica modificada es la "descontaminación selectiva" del tracto gastrointestinal, empleando antimicrobianos que preservan la flora anaerobia mientras que reducen las bacterias aeróbicas. Esto está basado en datos experimentales, como los reportados por Van der Waaij y cols., que han mostrado que la preservación de la flora anaeróbica del tracto gastrointestinal da "resistencia de colonización" contra hongos y organismos aeróbicos. En este grupo por casi una década, el uso de trimetoprim con sulfametoxazol ha sido el centro de varios estudios. El ímpetu para este intento fue la demostración por Hughes y cols. (31) que este agente reduce la incidencia de neumonía por *Pneumocystis carinii* y disminuye el riesgo para infecciones bacterianas de piel y tejidos blandos. Sin embargo, las limitaciones para su utilización, son un posible retraso en la recuperación de la médula ósea, un incrementado número de reacciones alérgicas y la emergencia de microorganismos resistentes, aunque estas complicaciones podrían ser parcialmente prevenidas por la adición de colistina. Por otro lado el empleo profiláctico de este antibiótico no modifica la sobrevida de los pacientes.

Otra buena alternativa de descontaminación, son las actualmente utilizadas fluoroquinolonas(32). Este es un grupo de agentes bactericidas que inhiben la DNA girasa. Aunque estos inhibidores han estado disponibles, el más antiguo y familiar miembro de este grupo, que es el ácido nalidixico, carece de actividad contra *Pseudomonas* y organismos gram-positivos. Las nuevas generaciones de quinolonas tienen amplio espectro de actividad contra *Pseudomonas aeruginosa* y casi todos los organismos gram-negativos clínicamente importantes. Algunos de estos agentes son también activos contra *Estafilococo*, incluyendo el resistente a-

meticilina. Son bien toleradas, su potencial tóxico es bajo, aunque no se deben de utilizar en menores de 18 años por su efecto inhibitorio sobre el crecimiento y además en estadio temprano no predisponen a emergencia de resistencia microbiana. En este grupo, la norfloxacin (33, 34) dirige su actividad contra bacterias aeróbicas del tracto gastrointestinal, incluyendo la Pseudo monas aeruginosa y leve actividad contra organismos anaeróbicos; no es absorbida completamente del tubo digestivo, siendo los niveles aquí, terapéuticamente efectivos. Las características anteriores la han hecho efectiva, como lo demuestran los resultados en los diversos estudios, siendo uno de éstos el realizado en el centro de Oncología de Johns Hopkins, de septiembre de 1984 a noviembre de 1985 (35).

La ciprofloxacina tiene mejor absorción sistémica, lo cual puede ser reflejado por un mayor efecto sobre los patógenos gram-positivos. Están en evaluación nuevas quinolonas (36) pero por el momento no se puede precisar cual es el mejor agente antimicrobiano profiláctico en el paciente inmunocomprometido, aunque es probable que varíe de institución a institución.

A causa de la incrementada incidencia de micosis invasiva en el paciente neutropénico, ha sido aplicada la profilaxis antimicótica. Los agentes más frecuentemente evaluados han sido nistatina (37), anfotericina (38), miconazol, clotrimazol y ketoconazol. Es importante recalcar que la mayoría de los esquemas profilácticos han sido dirigidos a la reducción de infecciones invasivas debidas a especies de Candida y en virtud de la actividad antifúngica de los agentes empleados, no sería esperado tener un significativo impacto contra Aspergillus o mucormicosis. De la misma manera que pasa con la profilaxis antimicrobiana, la interpretación de los datos existentes es difícil, ya que los estudios sufre criterios de inclusión, de dosis utilizada y de respuesta variables.

No obstante las limitaciones existentes, varias conclusiones pueden ser puntualizadas: Primero, cuando una dosis adecuada de agente antimicótico ha sido administrada, hay una consistente disminución en la colonización fúngica, pero no se ha observado efectividad en la prevención de infecciones micóticas sistémicas. Segundo, varios estudios empleando estos esquemas profilácticos han notado un cambio en el modelo de colonización de organismos fúngicos, siendo en general hongos más resistentes. Así los esquemas profilácticos antimicóticos pueden erradicar satisfactoriamente hongos susceptibles como Candida albicans y permitir el sobrecrecimiento e invasión por especies más resistentes, especialmente Aspergillus (39, 40).

En general, el beneficio potencial de este tratamiento debe ser balanceado contra la toxicidad, las consideraciones epidemiológicas y la relativa eficacia del régimen empleado.

En la profilaxis antiviral se ha utilizado el aciclovir con buenos resultados en la prevención de reactivación del herpes simple (41), sin embargo, la prevención de la infección por citomegalovirus ha sido más problemática, sin haber todavía resultados concluyentes con globulina inmune intravenosa ni con ganaciclovir (42).

Cuando apesar de haber seguido con todas las medidas preventivas mencionadas anteriormente, el paciente neutropénico desarrolla fiebre, está justificado iniciar tratamiento antimicrobiano empírico inmediato dado que el esperar la documentación microbiológica de la infección puede poner en peligro la vida del paciente.

No obstante, se debe tener presente que el uso indiscriminado y desordenado de antimicrobianos puede traer como consecuencias, la colonización por organismos adquiridos en el hospital, la emergencia de cepas resistentes y la exposición a agentes con efectos adversos, por lo tanto, es necesario elegir el tratamiento empírico inicial ideal.

En condiciones óptimas la elección del tratamiento antimicrobiano depende de la identificación del microorganismo causal, sin embargo, en el paciente con fiebre y neutropenia esto es excepcionalmente posible antes de iniciar el tratamiento, ya que esperar la evidencia microbiológica, coloca al paciente en riesgo potencial para septicemia.

Lo que sí es posible y resulta de suma utilidad, es la identificación de la flora microbiológica prevalente en el medio hospitalario con cierta frecuencia, con la respectiva susceptibilidad a los antimicrobianos.

Por lo que respecta a las características propias del agente antimicrobiano que se deben cumplir son: actividad bactericida, bajo costo, mínimos efectos tóxicos, que sea factible su administración por vía endovenosa y a dosis terapéuticas máximas; en el caso de terapia combinada, que se obtenga efecto sinérgico y finalmente la disponibilidad del medicamento(7).

En la búsqueda del tratamiento antimicrobiano empírico ideal(24), se han intentado múltiples esquemas, desde monoterapia con cefalosporinas, carbapenems y quinolonas, hasta esquemas que incluyen 2 o 3 agentes, principalmente beta-lactámicos y aminoglucósidos.

Considerando que la incidencia de infección en el paciente con fiebre y neutropenia, ha sido mayor y más grave por organismos gram-negativos, la terapéutica antimicrobiana inicial seleccionada ha incluido agentes con cobertura para estos microorganismos.

El objetivo de utilizar la monoterapia es disminuir la frecuencia de efectos tóxicos y el costo; sin embargo, lleva el riesgo de la aparición de cepas resistentes y superinfección. Se han evaluado antimicrobianos de amplio espectro, inicialmente cefalosporinas de tercera generación como cefoperazona y ceftazidima(43,44), la primera con mayor actividad contra organismos gram-positivos y la segunda más efectiva contra gram-negativos como Enterobacteriaceas y Pseudomona aeruginosa.

De los carbapenems, el imipenem(45,46,49) ha sido evaluado, comparado sobre todo con ceftazidima en varios estudios. Cabe citar 2 de éstos, realizados en el Instituto Nacional de Cáncer en Bethesda por el Dr. Pizzo y cols.(47) y otro en la U -

niversidad de Hong Kong por Liang R. y cols.(48), en los que el imipenem superó a la cefalosporina en efectividad, en el segundo trabajo respuestas de 77 contra 56% respectivamente, ya que tiene mayor efectividad contra organismos gram-positivos y anaerobios; no obstante, su alto costo y los efectos adversos gastrointestinales y en sistema nervioso central a las dosis empleadas en tales estudios deben ser considerados como factor limitante.

La ciprofloxacina(50) también ha sido utilizada como monoterapia, demostrando ser eficaz, por ejemplo, Rolston KV y colaboradores(51) en 1989, reportaron 78% de respuestas en pacientes adscritos en el M.D. Anderson, en Houston, Texas; sin embargo, no ha demostrado ventajas sobre la ceftazidima cuando han sido comparadas(52).

Otras opciones de tratamiento son combinaciones de un aminoglucósido(gentamicina, tobramicina o amikacina) con una carboxi o ureidopenicilina antipseudomona(ticarcilina, azlocilina, mezlocilina, piperacilina) o un aminoglucósido con una cefalosporina antipseudomona de tercera generación(53). Las ventajas de estas combinaciones son los efectos sinérgicos potenciales contra algunos bacilos gram-negativos, la actividad contra anaerobios y la mínima emergencia de cepas resistentes durante el tratamiento. Las mayores desventajas son la falta de actividad contra algunas bacterias gram-positivas y los efectos adversos como nefrotoxicidad, ototoxicidad e hipokalemia. Estas combinaciones son preferidas en pacientes en alto riesgo para infección por Pseudomona aeruginosa; esto incluye a pacientes con severa mucositis o aquellos en quienes se sabe que están colonizados con el organismo.

La experiencia con estas combinaciones ha confirmado lo anterior. En 1988 se reportó un estudio realizado en la Universidad La Sapienza, en Roma, Italia(54), en el cual se compararon piperacilina más amikacina contra ceftazidima más amikacina obteniéndose resultados similares con ambos, 52% de éxito sin modificación del tratamiento a las 72 horas y 78% de tasa de respuesta general. En el centro de cáncer M.D. Anderson en Houston, Texas(55) se ha evaluado este tipo de régimen de tratamiento, produciéndose tasas de respuesta de 65 a 70%. Mortimer J.(56) entre otros autores han comparado esta combinación con monoterapia en la Universidad de Washington, utilizando cefoperazona más mezlocilina contra imipenem, sin haber diferencia estadísticamente significativa en eficacia, pero observándose mayor incidencia de efectos tóxicos con el primer esquema.

Régimenes que incluyen 2 antibióticos beta-lactámicos(57), son usados en algunos centros y ofrecen la ventaja de muy baja toxicidad. El primer estudio de la Organización Europea para investigación sobre el Tratamiento del Cáncer(EORTC)(24) mostró que la carbenicilina y cefalotina eran menos efectivas que carbenicilina y gentamicina. Desde entonces, el desarrollo de nuevas drogas han dado antibióticos beta-lactámicos con más amplia actividad. Las combinaciones de una cefalosporina de tercera ge-

neración, tal como ceftazidima o cefoperazona y una ureidopenicilina, tal como piperacilina o mezlocilina, se ha encontrado que son tan efectivas como los regímenes con aminoglucósido y beta-lactámico. Las desventajas son la selección ocasional de organismos resistentes, el alto costo y la posibilidad de antagonismo de algunas combinaciones con ciertas infecciones bacterianas. Muchos de los beta-lactámicos no son altamente eficaces para tratar infecciones por Estafilococos; las penicilinas de amplio espectro tienen actividad contra muchas de las bacterias anaeróbicas y enterococo, pero las cefalosporinas de tercera generación tienen poco efecto contra estos organismos. Recientemente, en diciembre de 1991, se reportó un estudio controlado, que incluyó 429 pacientes con fiebre y neutropenia, aleatorizados para recibir cefoperazona más piperacilina, ceftazidima más piperacilina e imipenem como monoterapia; esto en la UCLA, por Drew J. Winston y cols. (58), quienes concluyeron que los 2 esquemas con doble antibiótico beta-lactámico son tan efectivos como la monoterapia con imipenem, obteniéndose 75, 74 y 82% de tasas de respuesta, respectivamente.

En el servicio de Hematología del Centro Médico Nacional siglo XXI se tiene experiencia previa con este tipo de régimen en un estudio en el que se comparó amikacina más carbenicilina contra cefotaxime más carbenicilina, concluyéndose que los 2 esquemas eran igualmente efectivos, pero el segundo fue más costoso (60).

En pacientes donde estafilococo coagulasa negativo, estafilococo aureus resistente a meticilina, especies de Corynebacterium y estreptococo alfa-hemolítico son causas frecuentes de fiebre se han utilizado combinaciones que incluyen vancomicina, un aminoglucósido y una penicilina antipseudomona o cefalosporina de tercera generación. Mientras estas infecciones tienden a ocurrir frecuentemente en pacientes con catéteres a permanencia, también ocurren en pacientes neutropénicos sin estos accesos. Los organismos gram-positivos son causas comunes de bacteremia en pacientes neutropénicos febriles en algunos centros y la vancomicina es el antibiótico de elección para su tratamiento. Las tasas de mortalidad son relativamente bajas, excepto por Estafilococo aureus resistente a meticilina, cuando la vancomicina no ha sido un componente del régimen inicial.

Dos opiniones prevalecen respecto a la inclusión de la vancomicina en el esquema inicial. Unos argumentan que la vancomicina puede ser agregada después, si la bacteria gram-positiva es aislada en un cultivo o si la respuesta no es alcanzada con el primer tratamiento después de unos pocos días. Esto limita el número de pacientes recibiendo el medicamento, así abreviando los costos, los posibles efectos adversos por vancomicina y el potencial desarrollo de resistencia antimicrobiana. La segunda opinión es que la inclusión de vancomicina en el primer curso de antibióticos daría un tratamiento efectivo más

temprano para infecciones por gram-positivos, evitando el retraso por los resultados del cultivo y la respuesta clínica. Así, puede acortar posiblemente el curso de la terapia antimicrobiana.

Dos estudios doble ciego, controlados con placebo, aleatorizados, realizados por Shenep(59) y Karp(61), encontraron que los pacientes neutropénicos y febriles, quienes inicialmente recibieron vancomicina, un aminoglucósido y una penicilina - antipseudomona tienen más rápida resolución de la fiebre de la primera infección, más pocos días de bacteremia y menor incidencia de fracasos al tratamiento que aquellos recibiendo vancomicina. No se apreciaron diferencias en efectos adversos. Kramer y colaboradores encontraron que el tratamiento inicial con ceftazidima más vancomicina fue superior al que incluyó cefalotina, gentamicina y carbenicilina o con ceftazidima sola.

En otros estudios, los pacientes neutropénicos y febriles recibieron ceftazidima sola u otros antibióticos como terapia empírica y la vancomicina fue utilizada cuando fue necesaria posteriormente. No hubo incremento en la morbilidad y mortalidad atribuidas al retraso en el comienzo de la terapia con vancomicina cuando se consideró necesaria. Así, hay apoyo para ambas opiniones en la literatura.

Cuando un microorganismo patógeno es identificado, el régimen antibiótico puede ser modificado si es necesario para dar el tratamiento óptimo con mínimos efectos adversos. Los antibióticos serían continuados hasta que los cultivos indiquen erradicación del agente causal, todos los datos de infección han remitido y por un mínimo de 7 días. Otro requisito para interrumpir la antibioticoterapia es que la cuenta de neutrófilos sea mayor de 500xmm<sup>3</sup>.

Si el paciente persiste febril después de 72 horas de tratamiento, sin identificación del organismo o sitio de infección, nos obliga a pensar en las siguientes posibilidades :

- 1) La infección no es bacteriana.
- 2) La infección bacteriana es resistente a los antibióticos utilizados.
- 3) Ha surgido una segunda infección bacteriana.
- 4) Los niveles séricos y tisulares del antibiótico, son inadecuados.
- 5) Fiebre por medicamentos.
- 6) Infección de sitios avasculares.

Por lo tanto, el paciente debe ser re-evaluado con un examen físico cuidadoso, tomar nuevos cultivos a todos niveles, revisar los cultivos iniciales, revisar las concentraciones séricas del medicamento y los exámenes de gabinete necesarios.

Si después de 4 a 7 días de antibioticoterapia la fiebre persiste y la reevaluación no identifica una causa, una de las tres elecciones de manejo serían consideradas(24):

1) Continuar el antibiótico inicial; ésta decisión sería fuertemente apoyada si la resolución de la neutropenia esperada dentro de los siguientes 5 días, aproximadamente.

2) Cambiar el antibiótico; si durante el curso del tratamiento inicial, hay evidencia clínica de progresión de la enfermedad o bien, se documenta agente causal de la infección que no es cubierto con el esquema antimicrobiano utilizado, está indicado el cambio de antibiótico. Si la antibioticoterapia inicial fue un aminoglucósido y una penicilina antipseudomona, la monoterapia o 2 beta-lactámicos; la adición de vancomicina sería considerada si hay evidencia o fuerte posibilidad de estafilococo epidermidis, Estafilococo aureus resistente a meticilina, especies de Corynebacterium o infección por Streptococo alfa-hemolítico. Si el tratamiento inicial fue la combinación de vancomicina, aminoglucósido y penicilina antipseudomona, un cambio a una cefalosporina de tercera generación tal como cef-tazidima, sería intentado.

3) Agregar anfotericina B con o sin cambios en los antibióticos. Aproximadamente 33% de los pacientes neutropénicos y febriles que no responden a una semana de antibioticoterapia tendrían infección micótica sistémica, en la mayoría de los casos debida a Candida o Aspergillus. La mayoría son de la opinión que el paciente que permanece febril y con neutropenia profunda por una semana apesar de antibióticos de amplio espectro en dosis adecuadas, es candidato para el tratamiento con anfotericina B.

En general, todos los esquemas de tratamiento antimicrobiano empírico, han disminuido la morbilidad y mortalidad en los pacientes neutropénicos y febriles, pero el esquema adoptado dependerá de la flora bacteriana prevalente en el hospital, los datos clínicos y paraclínicos obtenidos y en determinados casos se individualizarán por posibles efectos adversos.

Los factores de crecimiento hematopoyético(62), tales como el factor estimulante de colonias de granulocitos han sido utilizados en leucemia aguda para reducir la neutropenia - después o concomitante con la quimioterapia. En un estudio prospectivo por Ohno y cols., pacientes con leucemia linfocítica aguda recibieron el factor estimulante de colonias de granulocitos a dosis de 200 mg por m<sup>2</sup>, dos días después del final de la quimioterapia de inducción, continuando hasta que la cifra de neutrófilos excedió los 1500 x mm<sup>3</sup>. Los pacientes presentaron - acortamiento del tiempo de recuperación de los neutrófilos por una semana y menos infecciones, que el grupo control, sin afectar las tasas de remisión completa y de recaída.

Por la experiencia obtenida con estos factores, a pesar de su alto costo, promete ser una buena opción de tratamiento del paciente que está recibiendo terapia mieloablativa y - en consecuencia, con riesgo para desarrollar neutropenia y fiebre.

## OBJETIVO.

Evaluar y comparar la efectividad y toxicidad de 2 regimenes - antimicrobianos: monoterapia con ceftazidima y tratamiento combinado con carbenicilina más amikacina, en pacientes con diagnóstico de leucemia aguda, que cursan con fiebre y neutropenia.

## MATERIAL Y METODOS.

En el servicio de Hematología de Centro Médico Nacional siglo XXI, se llevó a cabo un estudio prospectivo, longitudinal, comparativo y aleatorio en aproximadamente un periodo de 3 años - (1989-1991), siguiendo las normas del panel de expertos de la - Sociedad Internacional del Hospedero Inmunocomprometido para el Diseño, Análisis y Publicación del Tratamiento empírico del paciente con FIEBRE Y NEUTROPENIA.

Se analizaron 103 episodios febriles, incluyéndose finalmente - 52, siendo excluidos 51.

Todos recibieron medidas de profilaxis de infección :

- Aislamiento inverso
- Dieta pobre en bacterias
- Nistatina oral

En forma aleatoria los pacientes se incluyeron en uno de los 2 grupos que recibieron tratamiento antimicrobiano diferente:

### GRUPO I:

Ceftazidima a dosis de 2 gr. cada 8 horas, vía intravenosa

### GRUPO II:

Amikacina 15 mg. por kg. de peso por día, dividido en 2 dosis , más carbenicilina a dosis de 500 mg. por kg. de peso por día - dividido en 6 dosis; ambos medicamentos por vía intravenosa.

#### CRITERIOS DE INCLUSION.

- Diagnóstico de leucemia aguda.
- Mielodepresión postquimioterapia.
- Neutropenia de menos de  $1000 \times \text{mm}^3$ , o bien, si la cuenta era mayor, se esperara un descenso progresivo en las próximas 48 horas.
- Temperatura oral de  $38.5^{\circ}\text{C}$  o más en una determinación o 3-determinaciones de  $38.0^{\circ}\text{C}$  en menos de 24 horas.

#### CRITERIOS DE EXCLUSION.

- Otras patologías que condicionan neutropenia, como anemia aplásica, infiltración de médula ósea por otras neoplasias etc.
- Otras causas de fiebre, como actividad tumoral y reacciones transfusionales.
- Violación al protocolo.

#### CRITERIOS DE RESPUESTA.

- Respuesta inicial: Ausencia de fiebre a las 72 hrs. de iniciado el tratamiento.
- Respuesta tardía: Desaparición de la fiebre al término de la neutropenia, con la prolongación de la duración del tratamiento antimicrobiano inicial.
- Falla: Cuando fue necesario añadir otro antibacteriano o anfotericina B para que la fiebre remitiera, o bien, si la muerte se presentó en neutropenia.

TABLA DE COMPARACION DE GRUPOS

	A/C	C
No. Episodios	27	25
EDAD	36(16-79)	33(16-82)
SEXO (M/F)	17/10	11/14
No. Neutrófilos	340(0-1098)	218(0-980)
100 Neutrófilos/mm <sup>3</sup>	11/27(40%)	15/25(60%)
Neutropenia(duración-días)	14.7(5-27)	11.5(6-29)

### TIPOS DE INFECCION

**INFECCION MICROBIOLOGICA** : Cuando se aísla en algún cultivo , - el microorganismo patógeno relacionado con la sospecha clínica del sitio de infección.

**INFECCION CLINICA** : Se cataloga así cuando hay signos y síntomas sugestivos de infección, pero no ha sido posible aislar el germen causal.

**FIEBRE DE ORIGEN INDETERMINADO** : en éstos casos no hay datos clínicos que sugieran sitio de infección ni hay evidencia microbiológica.

	No.Episodios	(%)	A/C	C
INFECCION MICROBIOLOGICA	13	(25)	8	5
INFECCION CLINICA	30	(58)	17	13
FIEBRE DE ORIGEN	9	(17)	2	7

## RESULTADOS

De los 52 episodios incluidos en el estudio, 25 recibieron monoterapia con ceftazidima y 27 terapia combinada con amikacina más carbenicilina.

La respuesta inicial fue obtenida en 10 episodios del grupo que recibió ceftazidima (40%) y en 9 de los que recibieron terapia combinada (33%). Asimismo, la respuesta tardía se observó en 6 episodios con monoterapia y en 3 con el esquema combinado. La respuesta total se obtuvo en 16 episodios con ceftazidima (64%) y en 12 con amikacina más carbenicilina (44%) ( $p=0.15$ ).

Ameritaron la adición de antibacteriano y/o anfotericina B, 7 pacientes del grupo de monoterapia y 10 del grupo de terapia combinada ( $p=0.33$ ).

La muerte en neutropenia se registró en 2 que recibieron ceftazidima y en 5 que recibieron amikacina más carbenicilina. ( $p=0.43$ ). Por lo anterior, la falla se registró en 9 pacientes con monoterapia y en 15 con el esquema combinado ( $p=0.15$ ).

Respecto a toxicidad, 1 paciente presentó rash cutáneo, en el grupo de monoterapia; en el grupo de amikacina más carbenicilina, 3 presentaron hipokalemia y uno elevación de azoados.

Fue posible documentar infección microbiológica en 13 episodios febriles, 8 del grupo que recibió terapia combinada y 5 de los que recibieron monoterapia, siendo un 25% del total de episodios febriles.

Los gérmenes aislados en su mayoría fueron gram-positivos, esto es, en 8 episodios (61%); en 4 se aislaron gram-negativos (31%) y en sólo uno, hongos (7%); sin embargo, en 6 pacientes que recibieron terapia combinada fue necesario agregar anfotericina B para que remitiera la fiebre (22%), asimismo en 4 de los que recibieron monoterapia (16%).

La infección clínica se catalogó en 30 episodios febriles (58%), 13 del grupo de ceftazidima y 17 del otro grupo. Los sitios de infección clínica en su mayoría fueron a nivel gastrointestinal, de vías respiratorias altas y pulmonar, constituyendo un 50%, el resto en menores porcentajes ocurrieron en vías urinarias, cavidad oral, piel, recto, otros casos de flebitis y en una paciente como complicación de aborto. En 9 episodios la fiebre fue de origen indeterminado (17%), 2 en los que recibieron monoterapia y 7 del esquema combinado.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

RESULTADOS

	A/C (%)		C (%)
EPISODIOS	27 (100)		25 (100)
<hr/>			
RESPUESTA	12 (44)	p=0.15	16 (64)
- INICIAL	9 (33)		10 (40)
- TARDIA	3 (11)		6 (24)
<hr/>			
FALLA	15 (56)	p=0.15	9 (36)
- ADICION DE OTRO ANTIBIOTICO	10 (37)	p=0.33	7 (28)
- MUERTE	5 (19)	p=0.43	2 (8)
<hr/>			
TOXICIDAD	4 (15)		1 (4)

RESULTADOS

DIVISION EN 1a. Y 2a. ETAPAS

	A/C		C	
	PRE	POST	PRE	POST
EPISODIOS	14	13	13	12
<hr/>				
RESPUESTA	6	6	12	4
- INICIAL	4	5	7	3
- TARDIA	2	1	5	1
<hr/>				
FALLA	8	7	1	8
- ADICION ANTIBIOTICO	6	4	1	6
- MUERTE	2	3	-	2

## DISCUSION

Como ha sido reportado en la literatura mundial, en este trabajo se puede confirmar que en pacientes con fiebre y neutropenia, ambos esquemas de tratamiento antimicrobiano - empírico, tanto monoterapia con ceftazidima como tratamiento combinado, amikacina más carbenicilina, son útiles, disminuyendo la mortalidad en pacientes con leucemia aguda.

En el presente trabajo, cuando se dividió cronológicamente en 2 etapas, fue posible observar que en la primera etapa, la tasa de respuestas fue mayor en el grupo con monoterapia, pero que, sin embargo, en la segunda etapa los resultados con los 2 esquemas, fueron similares. Esto es de esperarse con todo régimen antimicrobiano, ya que conforme se aumenta su utilización, aparecen cepas resistentes al mismo.

También similar a trabajos anteriores, la incidencia de gram-positivos como agentes causales de infección, fue mayor. Esto se puede explicar por la utilización frecuente de profilaxis antimicrobiana en pacientes que reciben quimioterapia, siendo medicamentos con gran cobertura para gram-negativos; además, la necesidad de colocar catéteres para acceso endovenoso, algunos a permanencia, que son fuente de crecimiento para organismos gram-positivos. Apesar de que no fue posible aislar hongos, excepto en un episodio febril, la necesidad de añadir anfotericina B al tratamiento, para obtener remisión de la fiebre e infección, infiere que la incidencia de micosis también se ha elevado.

En general, podemos concluir que los 2 esquemas fueron similares en efectividad en nuestro medio hospitalario; que la toxicidad aunque mayor en el grupo con tratamiento combinado, no fue estadísticamente significativa; que dada la incidencia incrementada de gram-positivos, habrá que plantear la posibilidad de utilizar vancomicina en el esquema inicial valorando los beneficios y los efectos tóxicos; y sobre todo que la modificación del esquema antimicrobiano empírico en el paciente con fiebre y neutropenia, dependerá del conocimiento de la flora bacteriana existente en el medio hospitalario.

## BIBLIOGRAFIA

1. Gunz F. "Leukemia in the past". En Henderson E, Lister A. Leukemia. 5a. Ed., W.B. Saunders Company, 1990, pag. 3-11.
2. Beutler S. "Infection in patients with stem cell failure". En Williams W. Hematology. 4a. Ed. McGraw-Hill, 1991; pag. 288-296.
3. Raghavachar A, Thiel E, Bartram C. Analyses of phenotype and genotype in acute lymphoblastic leukemias at first presentation and in relapse. Blood, 1987; 70:1079-1082.
4. Crist W, Pullen J, Boyett J, et al. Clinical and biologic features predict a poor prognosis in acute lymphoid leukemias in infants: A pediatric oncology group study. Blood, 1986; 67:135-137.
5. Aur R, Simone J, Hustu H, et al. Central nervous system therapy and combination chemotherapy in childhood lymphocytic-leukemia. Blood, 1971; 37:272-275.
6. Steinherz P, Gaynon P, Miller D, et al. Improved disease-free survival of children with acute lymphoblastic leukemia at high risk for early relapse with the New York regimen-a new intensive therapy protocol. A report from the Children's cancer Study Group. J Clin Oncol, 1986; 4:744-747.
7. Schimpff S. "Infections in the compromised host-an overview". En Mandell G, Douglas G, Bennett J. Principles and practice of Infectious Diseases. 3a. Ed., 1990. pag. 2258-2272.
8. Dinubile M. Stopping antibiotic therapy in neutropenic patients. Ann Intern Med, 1988; 108:289-292.
9. Love L, Schimpff S, Schiffer C, Wiernik P. Improved prognosis for granulocytopenic patients with gram-negative bacteremia. Am J Med, 1980; 68:643-8.
10. Tenney J, Moody M, Newman K, et al. Adherent microorganisms on lumenal surfaces of long-term intravenous catheters. Importance of Staphylococcus epidermidis in patients with cancer. Arch Intern Med, 1986; 146:1949-54.
11. Brown A. Neutropenia, fever and infection. Am J Med, 1984; 76:421-428.
12. Hilf M, Yu V. Antibiotic therapy for Pseudomonas aeruginosa bacteremia: Outcome correlations in a prospective study of 200 patients. Am J Med, 1989; 87:540-545.
13. Wade JL, Schimpff S, Newman K, et al. Staphylococcus epidermidis: An increasing cause of infection in patients with granulocytopenia. Ann Intern Med, 1982; 97:503-505.
14. Karp J, Dick J, Angelopoulos C, et al. Empiric use of vancomycin during prolonged treatment-induced granulocytopenia: randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in patients with acute leukemia. Am J Med, 1986; 81:237-42.
15. Rubin M, Hathorn J. Gram-positive infections and the use of vancomycin in 550 episodes of fever and neutropenia. Ann Intern Med, 1988; 108:30-35.
16. Yabe H, Nakamura F. Empirical antibiotic therapy in febrile neutropenic patients with acute leukemia. Rinsho-Ketsueki, 1989; 5:644-9.
17. Van't Wout J, Novakova I. The efficacy of itraconazole against systemic fungal infections in neutropenic patients; a randomized comparative study with amphotericin B.

- J Infect, 1991; 22: 45-52.
18. Pizzo P, Robichaud K, Gill F, Witebsky P. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med*, 1982; 72: 101-111.
  19. Gerson S, Talbot G, Hurwitz S, Strom B. Prolonged granulocytopenia: The major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med*. 1984; 100: 345-51.
  20. Palmer L, Greenberg H, Schiff M. Corticosteroid treatment as a risk factor for invasive aspergillosis in patients with lung disease. *Thorax*, 1991; 46: 15-20.
  21. De Gregorio M, Lee W, Linker C, et al. Fungal infections in patients with acute leukemia. *Am J Med*, 1982; 73: 543-8.
  22. Hawkins C, Armstrong D. Fungal infections in the immunocompromised host. *Clin Haematol*, 1984; 13: 599-630.
  23. Baglin T, Gray J, Marcus R, Wreghitt T. Antibiotic resistant fever associated with herpes simplex virus infection in neutropenic patients with haematological malignancy. *J Clin Pathol*, 1989; 42: 1255-8.
  24. Hughes W, Armstrong D. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis*, 1990; 161: 381-396.
  25. Donowitz, Harman. The role of the chest roentgenogram in febrile neutropenic patients. *Arch Intern Med*, 1991; 151: 701-704
  26. Nauseef W, Maki D. A study of the value of simple protective-isolation in patients with granulocytopenia. *N Engl J Med* . 1981; 304: 448-52.
  27. Pizzo P, Purvis D, Waters C. Microbiological evaluation of food items for patients undergoing gastrointestinal decontamination and protected isolation. *J Am Diet Assoc*, 1982; 81: 272.
  28. Young L. Antimicrobial prophylaxis against infection in neutropenic patients. *J Infect Dis*, 1983; 147: 611-614.
  29. Clift R, Sanders J, Thomas E. Granulocyte transfusions for the prevention of infection in patients receiving bone marrow transplants. *N Engl J Med*, 1978; 298: 1052-7.
  30. Young L. Prophylactic granulocytes in the neutropenic host - *Ann Intern Med*, 1982; 96: 240-2.
  31. Hughes W, Kuhn S, Chaudhary S, et al. Successful chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med* . 1977; 297: 1419-26.
  32. Dekker A, Rozenberg A, Verhoef J. Infection prophylaxis in acute leukemia: A comparison of ciprofloxacin with trimethoprim-sulfamethoxazole and colistin. *Ann Intern Med*, 1987; 106: 7.
  33. Karp J, Merz W, Hendricksen C, et al. Oral norfloxacin for prevention of gram-negative bacterial infections in patients with acute leukemia and granulocytopenia. *Ann Intern Med*. 1987; 106: 1-7.
  34. Winston D, Ho W, Nakao S, et al. Norfloxacin versus vancomycin/

- polymyxin for prevention of infections in granulocytopenic patients. *Am J Med*, 1986; 80:884-9.
35. Karp J, Merz W. Oral norfloxacin for prevention of gram-negative bacterial infections in patients with acute leukemia and granulocytopenia. *Ann Intern Med*, 1987; 106:1-7.
  36. Young L. The new fluorinated quinolones for infection prevention in acute leukemia. *Ann Intern Med*, 1987; 108:114-19.
  37. Pizzuto J, Conte G, Aviles A, et al. Nystatin prophylaxis in leukemia and lymphoma (letter). *N Engl J Med*, 1978; 299:661-8.
  38. Karp J, Merz W, Charache P. Response to empiric amphotericin-B during antileukemic therapy-induced granulocytopenia. *Rev Infect Dis*, 1991; 13:592-599.
  39. Meunier F. Prevention of mycoses in immunocompromised patients. *Rev Infect Dis*, 1987; 9:408-14.
  40. Powderly W, Kobayashi G, Herzig G, et al. Amphotericin B resistant yeast infection in severely immunocompromised patients. *Am J Med*, 1988; 84:826-9.
  41. Saral R, Ambinder R, Burns W, et al. Acyclovir prophylaxis against herpes simplex virus infection in patients with leukemia. *Ann Intern Med*, 1983; 99:773-9.
  42. Winston D, Ho W, Lin C, et al. Intravenous immune globulin for prevention of cytomegalovirus infection and interstitial pneumonia after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1987; 106:12-8.
  43. Schaison G, Leverger G, Arlet G. Probabilistic treatment with ceftazidime of infections in neutropenic patients. *Presse Med*, 1988; 17:1988-90.
  44. Koeppler H, Pflueger K, Seitz R, Havemann K. Three-step empiric treatment for severely neutropenic patients with fever ceftazidime-vancomycin-amphotericin B. *Infection*, 1989; 17: 142-5.
  45. Liang R, Yung R, Chau PY, et al. Imipenem/cilastatin as initial therapy for febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother*, 1988; 22:765-70.
  46. Wade J. Antibiotic therapy for the febrile granulocytopenic cancer patient: combination therapy vs. monotherapy. *Rev Infect Dis*, 1989; 11:S1572-81.
  47. Rubin M, Pizzo P. Monotherapy for empirical management of febrile neutropenic patients. *NCI Monogr*; 1990; 9:111-6.
  48. Liang R, Yung R, Chiu E, et al. Ceftazidime versus imipenem-cilastatin as initial monotherapy for febrile neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 1990; 34:1336-41.
  49. Huijgens P, Ossenkoppele G. Imipenem-cilastatin for empirical therapy in neutropenic patients with fever: an open study in patients with hematologic malignancies. *Eur J Haematol*, 1991; 46:42-6.
  50. Johnson P, Vin J, Tooth J. High dose intravenous ciprofloxacin in febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26 Suppl:101-7.

51. Rolston K, Haron E. Intravenous ciprofloxacin for infections in cancer patients. *Am J Med*, 1989; 87: 261S-265S.
52. Bayston K, Want S, Cohen J. A prospective, randomized comparison of ceftazidime and ciprofloxacin as initial empiric therapy in neutropenic patients with fever. *Am J Med*, 1989; 87: 269S-273S.
53. Flaherty J, Waitley D, Edlin B. Multicenter, randomized trial of ciprofloxacin plus azlocillin versus ceftazidime plus amikacin for empiric treatment of febrile neutropenic patients. *Am J Med*, 1989; 87: 278S-282S.
54. Fenu S, Racciah R, Santilli S, et al. Treatment of febrile episodes in neutropenic leukemic patients with the antibiotic combinations piperacillin or ceftazidime plus amikacin: results of a randomized study. *Chemioterapia*, 1988; 7: 323-6.
55. Bodey G. Evolution of antibiotic therapy for infection in neutropenic patients: studies at M.D. Anderson Hospital. *Rev Infect Dis*, 1989; 7: S1582-90.
56. Mortimer J, Miller S, Black D, et al. Comparison of cefoperazone and mezlocillin with imipenem as empiric therapy in febrile neutropenic cancer patients. *Am J Med*, 1988; 85: 17-20.
57. Bodey G, Fainstein V, Elting L, et al. Beta-lactam regimens for the febrile neutropenic patient. *Cancer*, 1990; 65: 9-16.
58. Winston D, Ho W. Beta-lactam antibiotic therapy in febrile-granulocytopenic patients. *Ann Intern Med*, 1991; 115: 849-59.
59. Shenep J, Hughes W, Roberson P, et al. Vancomycin, ticarcillin and amikacin compared with ticarcillin and amikacin compared with ticarcillin-clavulanate and amikacin in the empirical treatment of febrile, neutropenic children with cancer. *N Engl J Med*, 1988; 319: 1053-1058.
60. Aviles A, Prato C, Sinco A, Ambriz R, Pizzuto J. Evaluación de dos combinaciones de antimicrobianos para el tratamiento de pacientes con neutropenia e infección. *Rev Med IMSS (Mex)* 1986; 24: 349-55.
61. Karp J, Hick J, Angelopoulos C, Charache P, et al. Empiric use of vancomycin during prolonged treatment-induced granulocytopenia. *Am J Med*, 1986; 81: 237-242.
62. Ruef C, Coleman D. GM-CSF and G-CSF: citokines in clinical application. *Schweiz Med Wochenschr*, 1991; 121: 397-412.