



11237

50
249

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

**PROFILAXIS Y TRATAMIENTO ANTIBIOTICO EN PACIENTES
PEDIATRICOS CON LEUCEMIA AGUDA Y NEUTROPENIA SEVERA**

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE LA
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA:
Eugenia
LAURA ESPINOZA HERNANDEZ

PROFESOR TITULAR:
MIGUEL ANGEL PEZZOTTI Y RENTERIA



MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

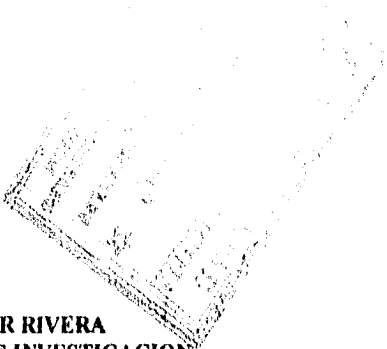
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

**PROFILAXIS Y TRATAMIENTO ANTIBIOTICO EN PACIENTES
PEDIATRICOS CON LEUCEMIA AGUDA Y NEUTROPENIA SEVERA**

**TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE LA
ESPECIALIDAD
DE PEDIATRIA MEDICA**

ALUMNO: LAURA ESPINOZA HERNANDEZ

PROFESOR TITULAR: MIGUEL ANGEL PEZZOTTI Y RENTERIA.



DR. CARLOS CARBALLAR RIVERA
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

DR. EDUARDO LLAMAS GUTIERREZ
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DR. LUIS ALBERTO BLANCO LOYOLA
JEFE DE ENSEÑANZA



JEFATURA
DE ENSEÑANZA

DR. HUMBERTO ANDRADE HURTADO
JEFE DE INVESTIGACION

DR. MIGUEL ANGE PEZZOTTI Y RENTERIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

INDICE

-Introducción.....	1
-Justificación.....	6
-Descripción general del estudio.....	7
-Material y Métodos.....	8
-Resultados.....	9
-Discusión.....	13
-Conclusiones.....	14
-Bibliografía.....	15

INTRODUCCION

Factores de riesgo para adquirir una infección.

A lo largo del tiempo, las infecciones han sido reconocidas como la primera causa de muerte en el paciente con leucemia aguda (1,2).

La mayoría de los microorganismos causales de esta complicación provienen de la flora endógena del enfermo y el tubo digestivo es el sitio de origen más frecuente.

Algunos pacientes se colonizan con bacterias aeróbicas gram-negativas rápidamente después de ser hospitalizados (3) y por *Candida sp* y otros, tras recibir antibióticos de amplio espectro que alteran su "flora residente" (4,5).

Aun cuando la neutropenia intensa (neutrófilos absolutos menores de $100/\text{mm}^3$) y prolongada (con duración mayor de una semana) es el elemento que contribuye de manera más importante para que la infección se presente en el paciente con leucemia aguda, existen otros factores asociados a la enfermedad y su tratamiento que pueden incrementar el riesgo(6).

Los problemas adicionales en el paciente tratado con quimioterapia antineoplásica incluyen la pérdida de continuidad de la piel por venopunción u otros procedimientos como el aspirado de médula ósea para diagnóstico, la implantación de catéteres para acceso venoso central, ingesta de antiácidos y exposición a antibióticos de amplio espectro. Un estado nutricional inadecuado (7) así como el efecto de algunos medicamentos como Methotrexate y Ciclofosfamida producen una acción deletérea directa sobre la respuesta inmune afectando la producción de anticuerpos y citocinas así como la respuesta quimiotáctica de los neutrófilos (5).

Epidemiología de las infecciones.

La epidemiología de los agentes infecciosos ha cambiado con el tiempo. Durante los primeros años de la "quimioterapia moderna" (de 1950 a 1965) los gérmenes gram-positivos -especialmente estafilococos y estreptococos- fueron los patógenos aislados con mayor frecuencia. Con el advenimiento de los antibióticos de amplio espectro, la flora cambió sustancialmente y es a finales de los 60's y durante la década de los 70's que se observa un predominio de aerobios gram- negativos como *Escherichia coli*, *Klebsiella species* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Sin embargo, durante la década pasada, los organismos gram- positivos emergen nuevamente como patógenos significativos (8,9) y en la actualidad, estos agentes y los bacilos gram-negativos son aislados en proporciones equivalentes(5).

Este cambio de patrones tiene entonces, un impacto profundo en la elección de la terapia antibiótica para los enfermos neutropénicos con cáncer tanto desde el punto de vista profiláctico como terapéutico.

Métodos para prevenir las infecciones.

Debido a que la mayoría de los gérmenes que infectan a los pacientes de leucemia aguda son bacterias, gran parte de las medidas preventivas implementadas hasta el momento se enfocan al respecto. Desafortunadamente, muchos de los estudios diseñados para evaluarlas (particularmente los realizados entre 1960 y1980) incluyen un número pequeño de enfermos, no tienen grupo control o los tratamientos no se aleatorizan por lo que la evaluación y comparación entre ellos resulta difícil.

En términos generales, la profilaxis antibacteriana puede ser clasificada en los siguientes términos: **1.** Prevención mecánica, **2.** Uso de antibióticos no absorbibles, **3.** Descontaminación selectiva de la flora residente, especialmente de tubo digestivo y **4.** Aumento de los mecanismos endógenos de defensa.

Las medidas de prevención mecánica para la adquisición de un germen tienen inicio a mediados de los 60's apareciendo el concepto de "aislamiento inverso"(10, 11). Sin embargo, la interpretación purista de este concepto falla para lograr sus objetivos ya que deja de lado el papel prominente de la flora endógena como causa de gran parte de las infecciones en estos enfermos. Se agrega entonces el uso de antibióticos orales no absorbibles cuyo concepto se deriva de la literatura quirúrgica en donde estos medicamentos son empleados para reducir la incidencia de infecciones post-operatorias tras cirugía de colon.

Las primeras publicaciones sobre ello (12, 13) aun cuando reportan reducciones estadísticamente significativas en la incidencia de fiebre, infecciones bacteriológica y clínicamente documentadas así como de muertes por infección, no pueden ser tomadas como definitivas puesto que la validez de sus resultados se limita por la pobreza del diseño, tamaños de muestra pequeños y falla para monitorear el cumplimiento.

El uso de regímenes de descontaminación selectiva de la flora gastrointestinal está basado en el concepto de "resistencia a la colonización" (identificado primeramente en animales de experimentación) que es la propiedad de la flora residente, particularmente anaeróbica para evitar la adherencia, colonización, proliferación e invasión de patógenos potenciales como bacterias y hongos.

El trabajo inicial de Slijfer y colaboradores (14) utilizando ácido nalidixico, co-trimoxazol o polimixina E muestra una reducción significativa de la incidencia de infecciones por bacterias gram- negativas y levaduras. Estudios en niños con trimetoprim-sulfametoxazol (15) demuestran una reducción en el número de neumonías por *P. carinii* e interesantemente, de otras infecciones bacterianas (neumonía, otitis media y sinusitis). Sin embargo, la moniliasis orofaríngea es marcadamente superior en los pacientes sometidos a profilaxis.

En cuanto al uso de quinolonas fluorinadas los estudios en niños son escasos y con muestras pequeñas observándose una disminución en el número de episodios febriles que presentan los enfermos sometidos a norfloxacina en comparación con co-trimoxazol (16). En el caso de pacientes adultos los estudios que comparan diferentes quinolonas han demostrado que en forma global previenen la infección durante la etapa de neutropenia y que, específicamente ciprofloxacina es el agente más eficaz para descontaminar de bacterias gram-negativas el tracto digestivo de estos enfermos (17).

Problemas similares de interpretación se detectan también al evaluar el empleo de profilaxis antimicótica. Actualmente se acepta que la utilización de imidazoles como el Ketoconazol (cuyo mecanismo de acción puede interferir con el de Anfotericina B [AB]) por su tendencia a propiciar la propagación de cepas micóticas resistentes, además de mostrar una toxicidad sustancial (18, 19) deben quedar en desuso. Cuando se decida utilizar profilaxis antimicótica será preferible optar por Nistatina.

Finalmente, existen trabajos que reportan cómo diferentes regímenes de profilaxis no reducen la tasa de infecciones demostrando hasta en 62% de los hemocultivos realizados, presencia de gérmenes resistentes al antimicrobiano utilizado como profiláctico (20).

Métodos para tratar infecciones.

Los antibióticos de amplio espectro funcionan como la piedra angular en el manejo del paciente neutropénico febril y aun cuando el uso temprano de estos medicamentos enmascara la mayoría de las infecciones y sólo 30 a 40 por ciento de ellas pueden ser documentadas bacteriológicamente (21), el rápido deterioro de estos enfermos hace mandatorio su uso empírico.

Cuando el paciente con cáncer está neutropénico, la fiebre no debe ser atribuida a la transfusión de productos sanguíneos, actividad neoplásica o uso de drogas, ya que ello puede retrasar el tratamiento complicando la evolución (22-24).

El tratamiento empírico inicial combinado de un aminoglucósido y una cefalosporina usualmente logra cubrir un espectro amplio de gérmenes patógenos, especialmente bacilos gram- negativos que se detectan en las primeras 72 horas. De continuar con neutropenia, el paciente está sujeto a una segunda o múltiples infecciones por otras bacterias, virus, protozoarios y en forma tardía por hongos (2) por lo que es importante reconocer que al régimen primario pueden hacerse las modificaciones o adiciones que sean necesarias (6,18).

Una razón para modificar o adicionar el esquema antibiótico inicial es la persistencia o recrudescencia de la fiebre. Este signo, sin otra manifestación clínica de infección es consecuencia de una neutropenia grave. El criterio para la adición de otros agentes antibacterianos como Vancomicina o Metronidazol antes del séptimo día de tratamiento varía en cada institución (6) pero está directamente relacionada con el tipo de flora existente así como con la evidencia clínica de la infección (flebitis, celulitis, absceso perianal, etc.).

En contraste con las infecciones bacterianas, las manifestaciones clínicas de infección micótica invasiva se restringen a fiebre persistente. El diagnóstico temprano de estas complicaciones es difícil debido a que los cultivos son negativos para patógenos como *Aspergillus*, y algunas veces positivos sólo tardíamente en el curso de una candidiasis diseminada (25,26). Sin embargo, las ventajas de una terapia empírica antimicótica deben equilibrarse con la posible toxicidad de AfB por lo que el inicio de este medicamento es controversial.

Estudios del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) en Estados Unidos demuestran que el inicio empírico de AFB al séptimo día ayuda a prevenir las infecciones micóticas severas en tanto que, la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) observa un beneficio similar cuando el medicamento se inicia antes del cuarto día.

Finalmente, la última década es testigo también de avances importantes en la biología molecular que han permitido la identificación, clonación y producción de una gran variedad de mediadores de la respuesta inmune (entre los que se encuentran los factores estimulantes de colonias) abriendo nuevos horizontes en cuanto al manejo y prevención de infecciones en estos enfermos (3, 27).

JUSTIFICACION

La leucemia aguda constituye el tipo de neoplasia mas frecuente en la edad pediátrica y actualmente, las medidas terapéuticas y de apoyo permiten que el pronóstico a largo plazo en los enfermos que la padecen haya mejorado sustancialmente

Sin embargo, a pesar del avance de la tecnología diagnóstica, la expansión del armamento antimicrobiano y del amplio conocimiento de la patogénesis, las infecciones continúan siendo la primera causa de muerte en este grupo.

En nuestro país, las instituciones de salud (IMSS, ISSSTE, SS) que dan asistencia a niños con leucemia aguda, utilizan programas de profilaxis y tratamiento antibiótico que, además de estar basados en el conocimiento científico general, deben considerar las variables propias de la población a la que atienden.

El presente trabajo pretende describir los resultados con estos programas en un hospital de tercer nivel de atención de la ciudad de México.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Tipo de Estudio

Clinico

Población de Estudio

Pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de leucemia aguda- linfoblástica y no linfoblástica- que ingresaron al Servicio de Hematología Pediátrica CMNR en el lapso de un año

Tipo de diseño

Estudio retrospectivo de tipo observacional analítico.

Tipo de análisis

- Estadística descriptiva: medidas de tendencia central y de dispersión
- Estadística analítica: Prueba de Chi Cuadrada para variables cualitativas nominales. Prueba de T Student para variables cuantitativas continuas con distribución semejante a la normal.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los registros del laboratorio de Microbiología así como los de ingresos-egresos del servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General Centro Médico Nacional "La Raza".

Todos los pacientes menores de 15 años y 6 meses con diagnóstico de leucemia aguda: Linfoblástica (LAL) y No Linfoblástica (LAM), que ingresaron al hospital por cualquier causa entre mayo de 1995 y abril de 1996 fueron incluidos en el estudio.

Se excluyeron todos aquellos en quienes los datos de los diferentes registros estuvieran incompletos.

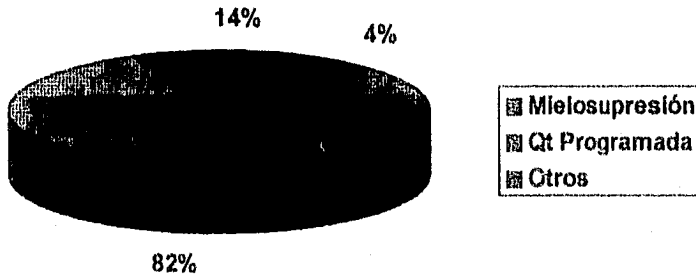
Se diseñó una hoja de recolección de datos (**Anexo 1**) concentrándose para el análisis final de acuerdo a las diferentes variables medidas.

RESULTADOS

El número total de ingresos por cualquier padecimiento hematológico fue de 976 pacientes de los cuales, 440 (45.8%) correspondieron a LAL; 87 (8.6%) a LAM; 3 (0.3%) a Síndrome de Linfoma/ Leucemia y un caso (0.1%) de Leucemia Bifenotípica.

De los diferentes subgrupos, 102 pacientes (23.2%) corresponden a casos nuevos y el grupo restante a casos subsecuentes. Las principales causas de internamiento hospitalario para este último grupo fueron las complicaciones asociadas a mielosupresión en 82% de los casos seguida de la aplicación programada de quimioterapia en 14; y por otros efectos adversos del tratamiento (gastritis medicamentosa, neuropatía periférica por Vincristina y pancreatitis aguda) en 4%. (Figura 1).

Figura 1. Causas de Internamiento Hospitalario



En el caso de los pacientes atendidos por primera vez para diagnóstico, las manifestaciones de actividad neoplásica (fiebre, anemia, sangrados e infiltración) son las que motivaron el ingreso. La edad de los enfermos osciló entre 11 meses y 15 años 6 meses (media 7.37 ± 3.98). El sexo en los diferentes grupos se muestra en la **Tabla I**.

IMPRESO EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE ESTADÍSTICA Y CENSOS

Tabla I. Distribución por sexos.

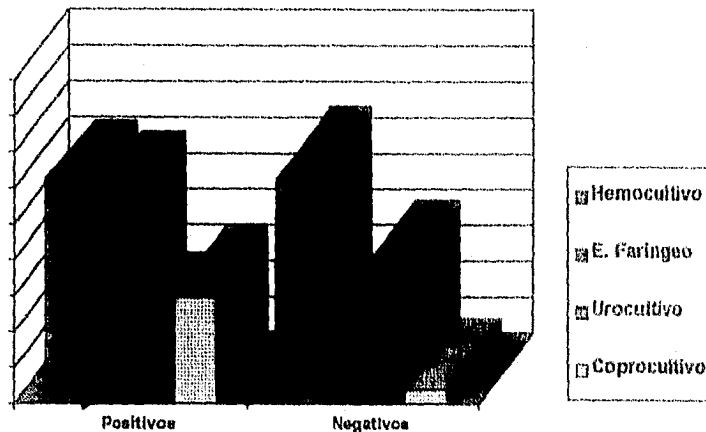
Tipo	Masculino	Femenino	Chi Cuadrada
LAL	282 (64.9%)	158 (35.9%)	p 0.05
LAM	44 (50.5%)	43 (49.42%)	NS

De los pacientes que ingresaron con neutropenia y fiebre, 182 (41.36%) correspondieron a LAL y 40 (45.9%) a LAM. Estos enfermos fueron sometidos como mínimo a la toma de un hemocultivo de vena periférica y cuando fue posible a exudado faríngeo, urocultivo, coprocultivo y cultivo de los sitios probables de infección detectados clínicamente. Posterior a ello, se inició manejo antibiótico de amplio espectro a base de Amikacina a 15 mg/kg/día y Cefazidime a 150 mg/kg/día vía endovenosa.

El esquema antibiótico inicial fue cambiado de acuerdo al resultado de los cultivos o bien, en los casos de fiebre persistente con cultivos negativos, adicionado con Vancomicina al cuarto y Anfotericina B al séptimo día a las dosis habituales.

Se realizaron 1084 cultivos de los cuales, 470 (43.35%) resultaron positivos; 378 (34.8%) fueron reportados sin desarrollo; 134 (12.36%) como flora normal; 92 (8.48%) como flora no patógena y 10 (0.46%) como contaminados. De 390 hemocultivos realizados, 176 (45.1%) resultaron positivos.

Los cultivos positivos se distribuyeron como se muestra en la Figura II.



Los gérmenes identificados en el hemocultivo fueron *S. coagulasa* negativo con 54 casos, *E. coli* con 28, *S. aureus* y *Candida* sp con 10 casos cada uno, *S. epidermidis* *S. coagulasa* positivo, *S. alfa* hemolítico, *P. species* y *A. calcoaceticus* con 8 respectivamente, *K. pneumoniae* con 6, *S. enteritidis*, *E. aerogenes*, *K. oxytoca* y *A. species* con 4 cada uno, *K. species*, *S. viridans*, *B. difteroides*, *P. vulgaris*, *H. influenzae* y *B. subtilis* con 2 respectivamente.

De manera global, los microorganismos más frecuentes se muestran en la **Tabla II**.

Tabla II. Microorganismos más frecuentes.

Gérmenes	No. de casos
<i>E. coli</i>	86
<i>S. coag. neg</i>	74
<i>S. aureus</i>	50
<i>S. β hemol.</i>	42
<i>S. α hemol.</i>	34
<i>P. species</i>	32
<i>A. calcoaceticus</i>	22
<i>S. epidermidis</i>	16
<i>Candida</i> sp	14
<i>E. aerogenes</i>	14
<i>S. enteritidis</i>	12
<i>K. species</i>	10
<i>B. difteroides</i>	8
<i>K. pneumoniae</i>	6
<i>A. species</i>	6
<i>K. oxytoca</i>	4

El tiempo de estancia hospitalaria osciló entre 0 y 68 días (media 16.5 ± 16) con una mortalidad global de 19 casos (3.58%) de los cuales, 10 pertenecieron a LAL y el resto de LAM.

En el primer grupo, 9 pacientes fallecieron por sepsis (una de ellas de origen micótico y una asociada a apendicitis aguda). En el grupo de pacientes con LAM 7 fallecieron por causa infecciosa (uno por meningitis y otro por sepsis secundaria a colitis neutropénica). Otras causas de muerte no asociadas a infección incluyeron hemorragia pulmonar en dos casos de leucemia promielocítica y actividad neoplásica en uno de LLA.

DISCUSION

Durante las últimas dos décadas se han implementado numerosas estrategias para la prevención y tratamiento de las complicaciones infecciosas que se presentan en el paciente con cáncer y neutropenia severa. En el presente informe se incluyeron 440 pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda en sus diferentes variedades, que ingresaron al servicio de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional "La Raza" en un periodo de once meses.

La muestra abarca la totalidad de pacientes de nuevo ingreso y los subsecuentes constituyen un grupo representativo de casos consecutivos del total de enfermos que reciben asistencia médica en nuestro servicio. Al igual que lo reportado en la literatura, (28) el grupo de edad afectado con mayor frecuencia es el de preescolares, existe un predominio discreto en varones (1: 1.8) y el tipo citomorfológico predominante corresponde a la variedad linfoblástica.

La profilaxis antiinfecciosa que nosotros utilizamos está basada fundamentalmente en el aislamiento protector y el lavado de manos (5,6). No contamos con un protocolo de manejo antibiótico preventivo y dado que menos del 10% de los pacientes reciben tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol con este fin, no es factible evaluar la utilidad de su uso en nuestro grupo. Sin embargo, otras instituciones de salud (SS, ISSSTE) utilizan este mismo medicamento u otros de las fluoroquinolonas -específicamente ciprofloxacina- en ensayos clínicos controlados pendientes de reportar que se sustentan teóricamente en lo demostrado por otros autores (29,30) acerca de la eficacia de estas sustancias para reducir el número de episodios febriles y bacteremias producidas por gérmenes gram-negativos, así como para retrasar la aparición de la fiebre mostrando una mejor tolerancia y cumplimiento por parte del enfermo.

En cuanto al tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro con un aminoglucósido y una cefalosporina como ceftazidime, utilizado tanto nosotros como los centros de referencia antes señalados está basado en los reportes de la literatura (31-33) que sugieren que la combinación de estos medicamentos debe administrarse en pacientes con neutropenia severa y persistente y se confirma su utilidad considerando la flora patógena que coloniza e infecta a nuestros pacientes.

La identificación bacteriológica de los posibles gérmenes causales alcanza el 43.35%, cifra superior a lo publicado en la bibliografía (34) y en cuanto a cuáles son detectados más frecuentemente, existe una equivalencia entre gram-negativos y gram-positivos en relación a que, los avances en la terapia antibiótica han modificado el patrón microbiológico y por otro lado a que en la actualidad, aproximadamente un 30% de nuestros pacientes son portadores de un catéter de acceso venoso externo factible de contaminarse con bacterias gram-positivas de la piel.

Finalmente, queda abierta la posibilidad de evaluar -sobre todo en pacientes sometidos a quimioterapia muy intensiva- el uso de factores estimulantes de colonias hematopoyéticas (G-CSF y GM-CSF) como parte de la terapia de apoyo para este grupo de enfermos.

CONCLUSIONES

La profilaxis antibiótica en el paciente neutropénico es controversial. Aun cuando se reportan efectos benéficos en cuanto a disminución en el número de episodios febriles, existe evidencia de que condicionan mayor predisposición a infecciones micóticas, casos de resistencia en los gérmenes para los cuales fueron administrados y en el caso de aplicación alargo plazo, efectos adversos a nivel digestivo e incluso, retardo en la recuperación neutrofilica como se observa con trimetoprim/sulfametoxazol.

El uso de un esquema antibiótico de amplio espectro en el paciente neutropénico febril debe estar basado en el conocimiento de los mecanismos que favorecen su infección. Así mismo, es importante identificar microbiológicamente la flora causal de lo que dependerá el tipo y momento de cambios o adiciones al programa empírico inicial.

En el caso del enfermo con leucemia aguda, es importante identificar el tipo y momento de la quimioterapia antineoplásica puesto que, el estado inmunológico y por ende, la proporción para infectarse varían con ella observándose una mayor proporción de episodios febriles durante el manejo de inducción a la remisión en el que la quimioterapia es más intensiva y la reserva medular normal es baja debido a infiltración neoplásica.

Es pertinente diseñar programas de investigación metodológicamente poderosos para evaluar otras alternativas de manejo preventivo entre las que se incluyan la valoración del cumplimiento por parte del paciente además de los efectos adversos a corto y largo plazo.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre:
No. de afiliación:
Edad:
Sexo:

Diagnóstico de ingreso:
Diagnóstico de egreso:
Fecha de ingreso:
Días de estancia:

LABORATORIO

BH
Hb:
Hcto:
NA:
Plaquetas:
Rx de tórax:
Hemocultivo:
E. Faringeo:
Urocultivo:
Coprocultivo:
Otros:

ANTIBIOTICOS UTILIZADOS

Tipo:
Dosis:
Tiempo:

VALORACION CLINICA

Temperatura:
Sitio de infección:
Catéter central:

BIBLIOGRAFIA

1. Viola MV. Acute Leukemia and infection. JAMA 1967, 201: 923.
2. Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R. Fever in the pediatric and young adult patient with cancer. A prospective study of 1001 episodes. Medicine 1982; 72: 153.
3. Fainstein V, Rodríguez V, Turk M. Patterns of oropharyngeal and fecal flora in patients with acute leukemia. J Infect Dis 1981; 144: 10.
4. Kramer BS, Pizzo PA, Robichaud KJ. Rolof serial microbiologic surveillance and clinical evaluation in the management of cancer patients with fever and granulocytopenia. Am J Med 1982; 72: 561.
5. Hathorn JW. critical Appraisal of antimicrobials for prevention of infections in immunocompromised hosts. Hemato / Oncol Clinics 1993; 7: 1051.
6. Lee JW, Pizzo PA. Mangment of cancer patient with fever and prolonged neutropenia. Hemato/ Oncol Clinics 1993; 7: 937.
7. Deitch EA, Winterton J, Burg R. Effect of starvation, malnutrition and trauma on the gastrointestinal tract flora and bacterial translocation. Arch Surg 1987; 122: 1019.
8. Klustersky J, Zinner SH, Calandra T. Empiric antimicrobial therapy for febrile granulocytopenic cancer patients: Lessons from foue EORTC trials. Eur J Cancer Clin. Oncol. 1988; 24: 535.
9. Whimbey E, Kichn JE, Brannon P. Bacteremia and fungemia in patients with neoplastic disease. AM J Med. 1987; 82: 723.
10. Schwartz SA, Perry S: Patient protection in cancer chemotherapy. JAMA 1966; 197: 105.
11. Shadomy G, Ginsberg MK, Laconte M. Evaluations of patient isolation system. Arch Environ health 1965, 11: 183.
12. Yates JW, Holland JF. A controlled study of isolation and endogenous microbial sappression in acute myelocyte leukemia patients. Cancer 1973; 32: 1490.
13. Schimpff SC, Young VM, Greene WH. origin of infection in acute nonlyphocytic leukenia. Significance of hospital acquisition of potential pathogens. Ann Intern Med 1972; 77: 707.

14. Sleijfer DTH, Mulder NH, de Vries- Hospers HG. Infection prevention in granulocytopenic patients by selective decontamination of digestive tract. *Eur J Cancer* 1980; 16: 859.
15. Huges WT, Kunh S, Chaudhary SC. Successful chemoprphylaxis for *Pneumocystis carinii*. *N Engl J Med* 1977; 297: 1419.
16. Cruciani M, Concia E, Navarra A. Prophylactic co-trimoxazole versus norfloxacin in neutropenic children-prospective randomized study. *Infection*. 1989; 17: 65.
17. D'Antonio D, Piccolomini R, Tacone A, Fioritoni G, Parruti G, Betti S. Comparison of ciprofloxacin, ofloxacin and pefloxacin for the prevention of the bacterial infection in neutropenic patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother*. 1994; 33: 837.
18. Estey E, Maksimiuk A, Smith T. Infection prophylaxis of acute leukemia: Comparative effectiveness of sulfamethoxazole and trimethoprim, ketoconazole, and a combination of the two. *Arch Intern Med*. 1984; 144: 1562.
19. Persons D, Laughlin M, Tanner D. Correspondence: Fluconazole and *Candida Krusei* fungemia. *N Engl J Med*. 1991; 325: 1315.
20. Rintala E. Incidence and clinical significance of positive blood cultures in febrile episodes of patients with hematological malignancies. *Scand J Infect Dis*. 1994; 26: 77.
21. Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med*. 1986; 315: 552.
22. Pizzo PA. Practical considerations for the management of fever and infections in neutropenic patients. *Clin Oncol*. 1985; 4:405.
23. Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A. The child with cancer and infection. Y. Empirical therapy for fever and neutropenia, and preventive strategies. *J Pediatr* 1991; 119: 845.
24. Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A. The child with cancer and infection. II. Nonbacterial infections. *J Pediatr* 1991; 119: 845.
25. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empirical antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med*. 1989; 86: 668.
26. Meuner F. Candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1989; 8: 438.
27. Dührsen V, Villeval JL, Boyd J. Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on hematopoietic progenitor cells in cancer patients. *Blood*. 1988; 72: 2074.

28. Lanzkowsky P. Leukemias. Manual of pediatric hematology and oncology. 2a. De. EUA. Churchill Livingstone Inc. 1995; 293-345.
29. Jansen J, Cromer M, Akard L, Black JR, Wheat LJ, Allen SD. Infection prevention in severely myelosuppressed patients: a comparison between ciprofloxacin and regimen of selective antibiotic modulation of the intestinal flora. *Am J Med.* 1994; 96: 335-41.
30. López A, Soler JA, Julia A, Novo A, Bueno J. Prophylaxis with ciprofloxacin in postchemotherapy neutropenia in acute myeloid leukemia. *Med Clin Barc.* 1994; 102: 81-5.
31. Schimpff SC, Scott DA, Wade JC. Infections in cancer patients: some controversial issues. *Support Care Cancer.* 1994; 2: 94-104.
32. Raje NS, Rao SR, Iyer RS, Kelkar RS, Pai SK, Nair CN. Infection analysis in acute lymphoblastic leukemia: a report of 499 consecutive episodes in India. *Pediatr Hematol Oncol.* 1994; 11: 271-80.
33. Samuelsson J, Lonnqvist B, Palmblad J, Grimfors G, Jarnmark M, Mlerneer R. Cefazidime as initial therapy in febrile patients with acute leukemia during induction chemotherapy. Leukemia Group of Middle Sweden. *Scan J Infect Dis.* 1992; 24: 89-96.
34. Jong PJ, Jong MD, Kuijper EJ, Van der Lelie H. The value of surveillance cultures in neutropenic patients receiving selective intestinal decontamination. *Scan J Infect Dis.* 1993; 25: 107-13.