



11237
109
14.
**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**EVOLUCION DE LA FIEBRE Y LA NEUTROPENIA EN NIÑOS
CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA EN ETAPA DE
INDUCCION A LA REMISION CON DIAGNOSTICO PRESUNCIONAL
DE SEPSIS DESPUES DEL USO DE ANTIMICROBIANOS DE
AMPLIO ESPECTRO. REVISION DE 1981 - 1989, EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTAN

DRA. NEYDI LOSNAYA ROMERO

Para obtener el Diploma de Especialista en Pediatría
Médica

D

Pa:

INEZ

siología



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MEXICO, D. F.

1997

1997



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**EVOLUCION DE LA FIEBRE Y LA NEUTROPENIA EN NIÑOS CON LEUCEMIA AGUDA
LINFOLASTICA EN ETAPA DE INDUCCION A LA REMISION CON DIAGNOSTICO
PRESUNCIONAL DE SEPSIS DESPUES DEL USO DE ANTIMICROBIANOS DE AMPLIO
ESPECTRO REVISION DE 1981 A 1989 EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.**



**DR. SILVESTRE FRENK FREUND
DIRECTOR GENERAL Y PROFESOR
TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA**



**DR. RIGOBERTO MARTINEZ BENAVIDES
SUBDIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA**



**DR. LUIS HESHIKI MAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA DE PRE Y POSGRADO**



**DR. ROGELIO A. PAREDES AGUILERA
TUTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACION
Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
HEMATOLOGIA PEDIATRICA**



INDICE

INTRODUCCIÓN	01
MATERIAL, MÉTODOS	02
RESULTADOS	04
GRÁFICAS	07
CUADROS	34
DISCUSIÓN	36
BIBLIOGRAFÍA	38

RESUMEN:

En las dos últimas décadas se ha logrado un avance eficaz en el tratamiento de las leucemias infantiles lo que paradójicamente se ha vinculado con complicaciones infecciosas, en ocasiones no comprobadas pero en las que también se administran antibióticos de amplio espectro. En el presente estudio se revisaron los expedientes clínicos de 212 niños que egresaron del Servicio Hematología Pediátrica, durante el lapso comprendido de 1981 a 1989, con leucemia aguda linfoblástica en etapa de inducción a la remisión y sólo 79 niños (51 masculinos y 28 femeninos) tuvieron fiebre y neutropenia y por lo tanto con sospecha de diagnóstico de sepsis y que recibieron antibióticos de amplio espectro, se les evaluó la evolución clínica y de laboratorio. Solamente se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.021$) entre los resultados de las edades. Se concluyó que dado el alto porcentaje de pacientes neutopénicos febriles en los que sí se comprueba infección exige una evaluación profunda y expedita, seguida por el rápido inicio de un tratamiento antimicrobiano empírico y de amplio espectro con lo que disminuye la morbimortalidad.

ABSTRACT

On the last 20 years it has been a great advance on the treatment of the childhood's Leukemia. This, unfortunately has been vinculates with complications, specially the infections ones, sometimes not yet proved; but wite net other choice than administrating antibiotics of great spectrum.

In this study, we waketes a 79 children (51 male, and 28 female) whose has the diagnostic of sepsis by having netropenia and fever and received antibiotics of great spectrum during 1981-1989 all of them were in the indution fase of treatment and had acute lymphocitic leukemia. We found only a significance stadistic ($p=0.021$) difference between this old years, so we are concullated that is a high percentage of patients whe really had an infection; that means an accuracy in time of diagnostic of neutropenia an fever. It is indicated the use of antibiotics; making in this way, in some manner; reduce the morbimortality of the all.

INTRODUCCION:

Con los progresos logrados en el tratamiento eficaz de las leucemias infantiles, las complicaciones bacterianas han surgido como causas de mayor morbilidad y mortalidad durante el tratamiento con mayor incidencia en inducción, debido a que las defensas normales del huésped a la infección se pueden alterar por la neoplasia, por el tratamiento, o por otros factores (1-3).

El nivel de los granulocitos circulantes es el determinante más importante de susceptibilidad a los patógenos bacterianos y micóticos; con un número por debajo de $1.5 \times 10^9/l$ el riesgo de infección es aproximadamente del 12% y por debajo de $0.1 \times 10^9/l$ aumenta a casi el 100%. En el niño granulocitopénico con leucemia, la infección es la causa más frecuente de la fiebre, recíprocamente ésta, puede ser el único signo de infección, por lo que el médico debe de realizar un examen físico muy cuidadoso e inicialmente tomar cultivos, examen general de orina y radiografía de tórax (2).

Los diferentes tipos de infección varían según sea el tipo de leucemia y del tratamiento empleado para dicha enfermedad, sin embargo, cuando el paciente se vuelve granulocitopénico, los microorganismos aislados son similares, cerca del 85% son bacterias tanto gram positivas como gram negativas; en muchos centros, las primeras son las más frecuentes y del 15 al 21% son infecciones polimicrobianas. También son susceptibles a infecciones causadas por otros patógenos menos comunes, de hecho, no debe descartarse ningún microorganismo, como "no patógeno" (4,5). En éstos pacientes el riesgo de infección por hongos es considerable, se han encontrado infecciones micóticas diseminadas del 25 al 64% (6-10). Los virus son también causa importante de morbilidad, siendo los principales el de la varicela zoster, el citomegalovirus, herpes simple y el del sarampión (11). Por otro lado *Pneumocystis carinii* es el único protozooario que provoca infección en los niños leucémicos (1,2).

Los resultados de estudios realizados en pacientes granulocitopénicos para correlacionar episodios febriles con la comprobación subsiguiente de infección señalan que cerca del 20% de éstos episodios son causados por bacteremia, 20% por infecciones no bacteriémicas demostradas en estudios microbiológicos, 20% por infecciones por demostración clínica y el restante 40% se refiere a infecciones posibles o dudosas (2).

En años recientes han disminuído los casos de infecciones comprobadas clínica y microbiológicamente, sin embargo aún sin demostrar la infección bacteriana, la administración empírica de antibióticos ha sido vinculada con una disminución de la morbimortalidad y la respuesta al tratamiento depende del aumento de los granulocitos (2, 12-15).

Tomando en cuenta que un alto porcentaje (60%) de los pacientes neutropénicos febriles tienen infección comprobada y a que un gran número no la tienen y en los cuales también se utilizan los antimicrobianos de amplio espectro, decidimos investigar la evolución de este total de pacientes.

MATERIAL Y METODOS:

Se revisaron los expedientes clínicos de 212 niños que egresaron del Servicio Hematología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría, durante el lapso comprendido de 1981 a 1989, con leucemia aguda linfoblástica en etapa de inducción a la remisión, y sólo 79 niños cumplieron con los criterios de inclusión, 51 fueron masculinos y 28 fueron femeninos.

Esta población se dividió en 2 grupos el "A" los infectados y el "B" los no infectados. Los criterios de inclusión para el grupo "A" fueron:

1. Niños con LAL en etapa de inducción a la remisión con fiebre y neutropenia y por lo tanto con sospecha de diagnóstico de sepsis y que recibieron antibióticos de amplio espectro.
2. Evidencia clínica de foco infeccioso.
3. Aislamiento de algún germen en los diferentes cultivos.

Los criterios de inclusión para el grupo "B" fueron:

1. Niños con LAL en etapa de inducción a la remisión con fiebre y neutropenia y por lo tanto con sospecha de diagnóstico de sepsis y que recibieron antibióticos de amplio espectro.
2. Sin evidencia clínica de foco infeccioso.
3. Sin aislamiento de algún germen en los diferentes cultivos.

De acuerdo a los criterios anteriores 66 pacientes correspondieron al grupo "A" y 13 al grupo "B".

En ambos grupos se consideró la fiebre y neutrófilos totales, también se evaluó la evolución clínica y de laboratorio (ver cuadro 1). Se utilizó la estadística descriptiva a través de las medidas de tendencia central y de dispersión y la inferencia por medio de la "t" de Student para muestras independientes y la U de Mann-Whitney. Para tal fin se utilizó el programa para estadística para computadora personal (PC) True Epistat (Tracy Gustafson, M.D. 1987). Se consideró un nivel de significancia cuando la $p < 0.05$.

RESULTADOS

En el grupo "A".-

La edad varió de 14 a 180 con un promedio de 68.51 +/- 44.19 y una mediana de 52 meses, fig 1.

El peso varió de 8.1 a 46.5 con un promedio de 19.87 +/- 10.58 y una mediana de 15.5 kg, fig 2.

La talla varió de 0.47 a 1.62 con un promedio de 1.02 +/- 0.24 y una mediana de 0.98 m, fig 3.

La fiebre varió de 37.8 a 40 con un promedio de 38.6 +/- 0.58 y una mediana de 38.5 °C, fig 4.

La hemoglobina varió de 3.1 a 16.2 con un promedio de 8.89 +/- 2.64 y una mediana de 8.95 gr/dl, fig 5.

Los reticulocitos variaron de 0 a 10 con un promedio de 0.8 +/- 1.74 y una mediana de 0.2, fig 6.

Los leucocitos variaron de 100 a 57,400 con un promedio de 3747.76 +/- 8191.64 y una mediana de 1400, fig 7.

Los linfocitos variaron de 0 a 100 con un promedio de 32.73 +/- 37.84 y una mediana de 5, fig 8.

Los neutrófilos totales variaron de 80 a 4200 con un promedio de 330.95 +/- 589.17 y una mediana de 90, fig 9.

Los blastos variaron de 0 a 81 con un promedio de 7.6 +/- 20.27 y una mediana de 0, fig 10.

Las plaquetas variaron de 5,000 a 25,0000 con un promedio de 77332.75 +/- 69303.35 y una mediana de 50000, fig 11.

La fiebre a su egreso varió de 36 a 40 °C con un promedio de 37.09 +/- 0.79 y una mediana de 37.2 °C, fig 12.

Los neutrófilos totales a su egreso variaron de 35 a 14,000 con un promedio de 1323.59 +/- 2063.71 y una mediana de 667.5, fig 13.

El tiempo de administración de antibióticos variaron de 1 a 23 con un promedio de 10.42 +/- 4.26 y una mediana de 10 días, fig 14.

En el grupo "B":

La edad varió de 22 a 142 con un promedio de 81.53 +/- 41.17 y una mediana de 80, fig 15.

El peso varió de 9.5 a 37.0 con un promedio de 21.34 +/- 9.54 y una mediana de 16.0 kg, fig 16.

La talla varió de 0.75 a 1.43 con un promedio de 1.16 +/- 0.27 y una mediana de 1.16 m, fig 17.

La fiebre varió de 38.0 a 40 °C con un promedio de 38.74 +/- 0.70 y una mediana de 38.9 °C, fig 18.

La hemoglobina varió de 7.0 a 14.4 con un promedio de 9.93 +/- 2.55 y una mediana de 8.70 gr/dl, fig 19.

Los reticulocitos variaron de 0 a 1 con un promedio de .27 +/- 0.31 y una mediana de 0.2, fig 20.

Los leucocitos variaron de 500 a 25,000 con un promedio de 4076.92 +/- 6498.76 y una mediana de 2600, fig 21.

Los linfocitos variaron de 0 a 98 con un promedio de 38.3 +/- 42.89 y una mediana de 23, fig 22.

Los neutrófilos totales variaron de 80 a 1,800 con un promedio de 338.76 +/- 512.05 y una mediana de 90, fig 23.

Los blastos variaron de 0 a 94 con un promedio de 15.09 +/- 33.93 y una mediana de 0, fig 24.

Las plaquetas variaron de 6,000 a 200,000 con un promedio de 67538.46 +/- 71372.47 y una mediana de 20000, fig 25.

La fiebre a su egreso varió de 36 a 37.6 °C con un promedio de 37.07 +/- 0.57 y una mediana de 37.4 °C, fig 26.

Los neutrófilos totales a su egreso variaron de 90 a 3,440 con un promedio de 1680 +/- 1523.93 y una mediana de 1184, fig 27.

El tiempo de administración de antibióticos variaron de 5 a 15 con un promedio de 10 +/- 3.89 y una mediana de 10 días, fig 28.

Se compararon las edades de ambos grupos encontrándose una diferencias estadísticamente significativa con un valor de $t = 2.3$ u una $p = 0.021$, en cambio cuando se compararon peso, talla, fiebre, hemoglobina, reticulocitos, leucocitos, linfocitos, neutrófilos totales, blastos, plaquetas, fiebre y neutrófilos totales a su egreso, tiempo de administración de antibióticos no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

La distribución por edad y sexo de cada grupo se puede apreciar en el cuadro 2 y 3.

Los diferentes focos de infección se pueden apreciar en el cuadro 4.

De los 61 pacientes que presentaron evidencias clínica de foco infeccioso en nueve se encontraron hasta dos focos infecciosos.

Los gérmenes aislados en los cultivos se pueden apreciar en la tabla 5.

En cinco pacientes se utilizó antibióticos de mayor amplio espectro, en cuatro antivirales y en ninguno antimicóticos.

Hubo cuatro defunciones y sólo en dos casos con hemocultivo positivo.

Gérmenes aislados en hemocultivo.

- a) Enterobacter spp (1)
- b) Cocos gram + (2)
- c) Staphylococcus coagulasa + (2)
- d) Klebsiella (2)
- e) Staphylococcus aureus (2)

Gérmenes aislados en coprocultivo

- a) Giardia lamblia (1)
- b) Salmonella grupo E (1)
- c) Salmonella grupo D (1)
- d) E. coli grupo B (1)
- e) E. coli (1)
- f) Proteus (1)
- g) Klebsiella (1)
- h) Citrobacter spp (1)
- i) Pseudomona aeruginosa (1)

Gérmenes aislados en urocultivo

Streptococcus y hemolítico + (2)

Gérmen aislado en cultivo de líquido cefalorraquídeo

Propionibacteria Prudenreindii (1)

Gérmenes aislados en cultivo de exudado faríngeo

Streptococcus pyogenes (2)
Candida (2)
Proteus (1)
E. coli (1)

GRAFICAS

Distribucion de edad

Grupo A

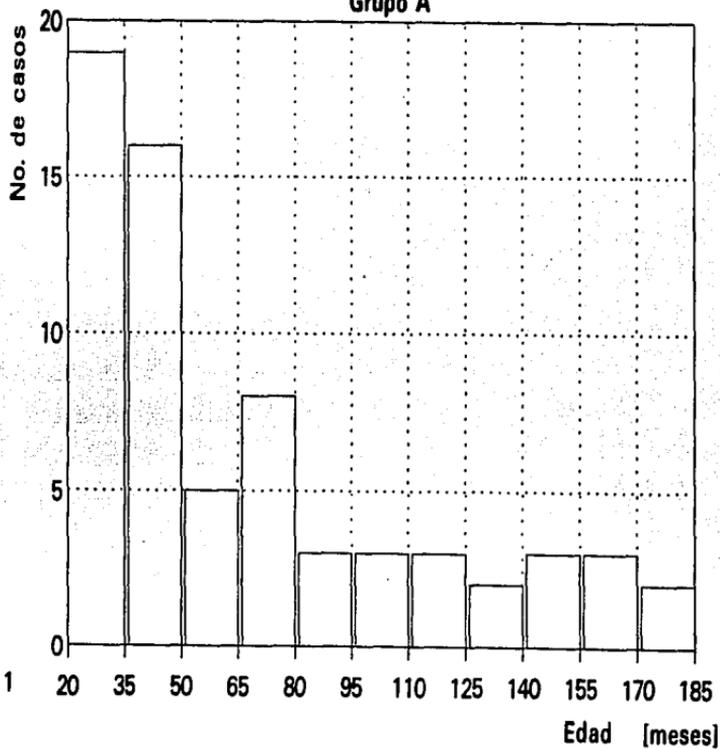


Fig 1

Distribución de peso
Grupo A

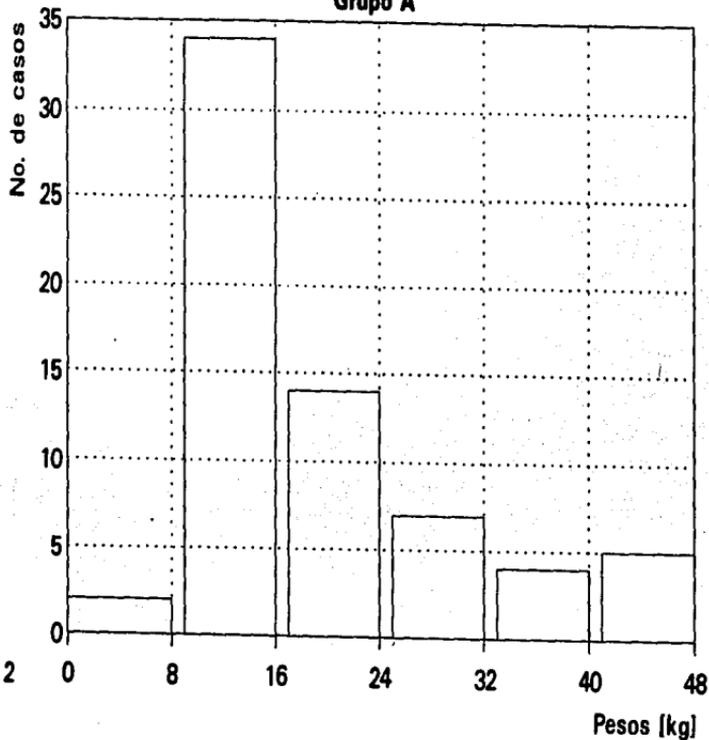


Fig 2

Distribución de tallas
Grupo A

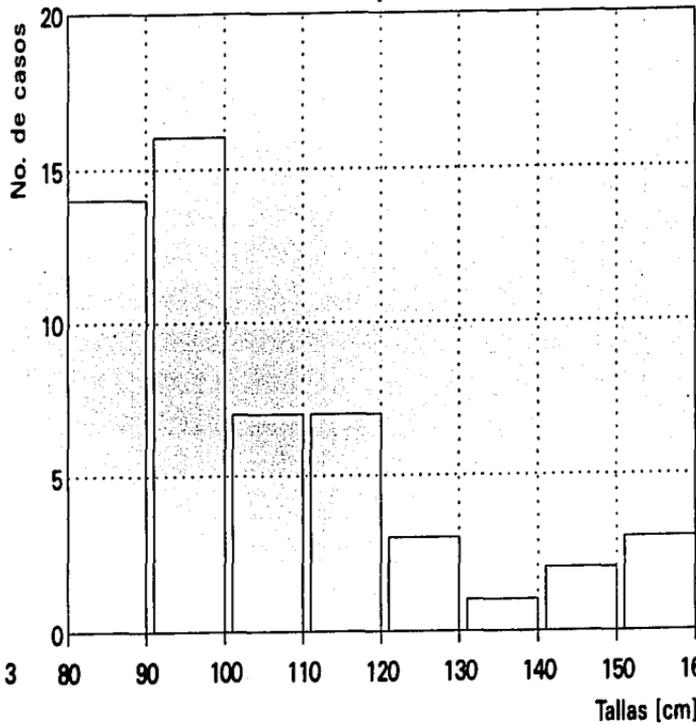


Fig 3

Distribución de fiebre al ingreso
Grupo A

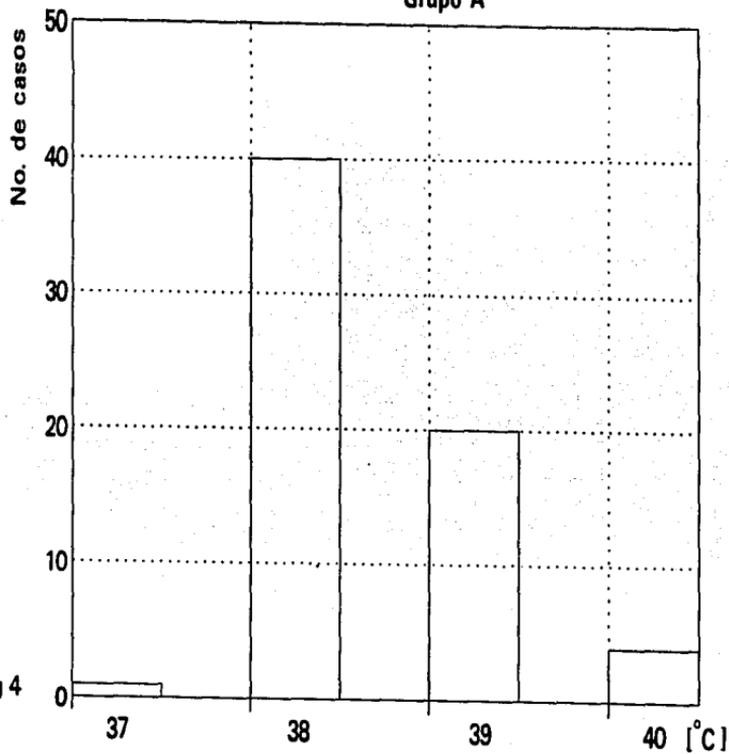


Fig 4

Distribución de hemoglobina Grupo A

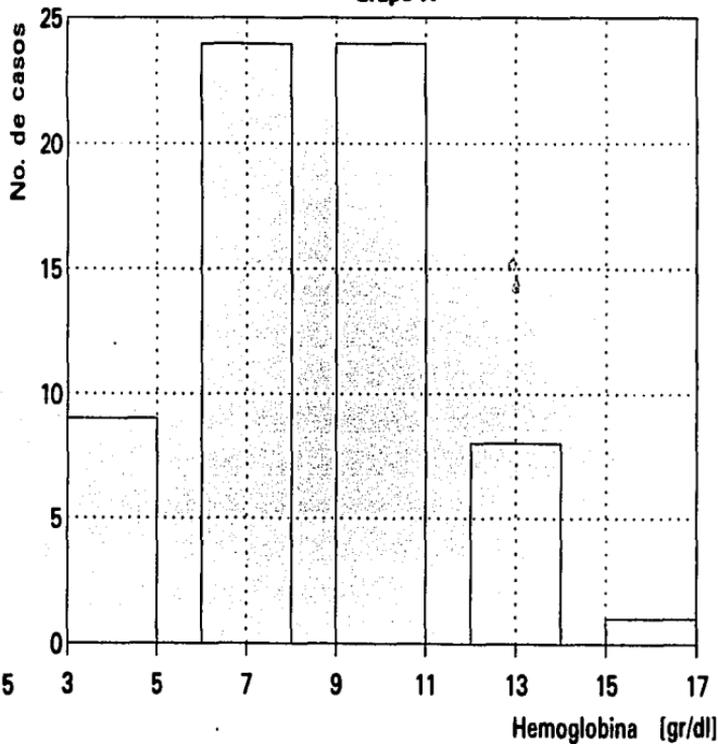


Fig 5

**Porcentaje de reticulocitos
Grupo A**

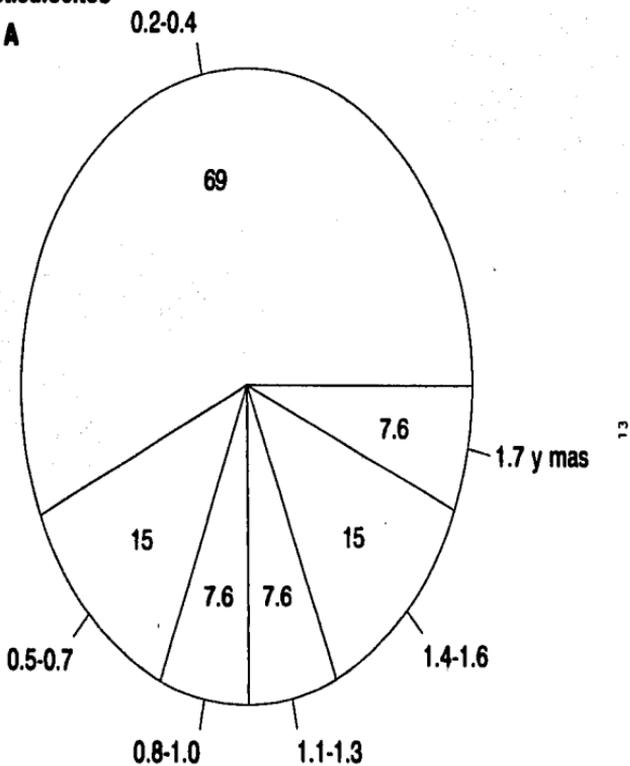


Fig 6

Distribución de Leucocitos Grupo A

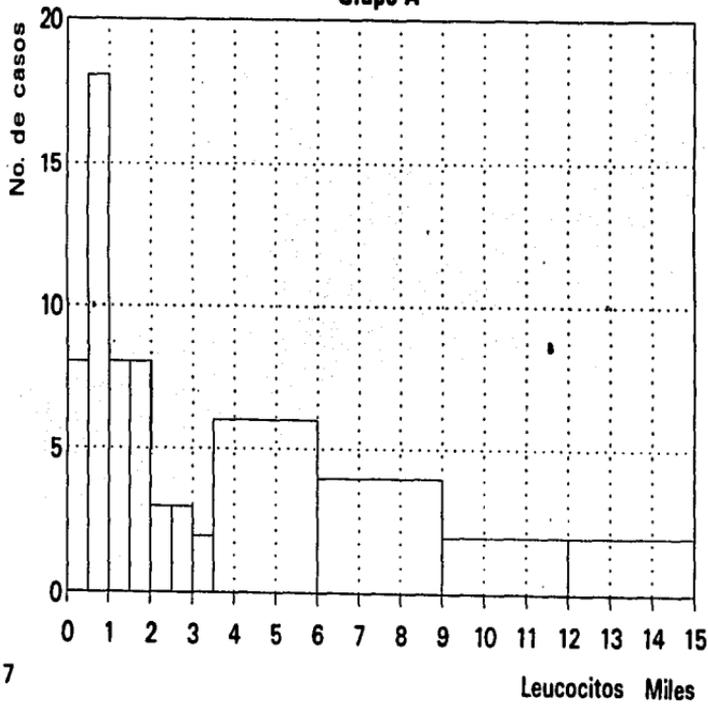


Fig 7

Distribución de linfoditos Grupo A

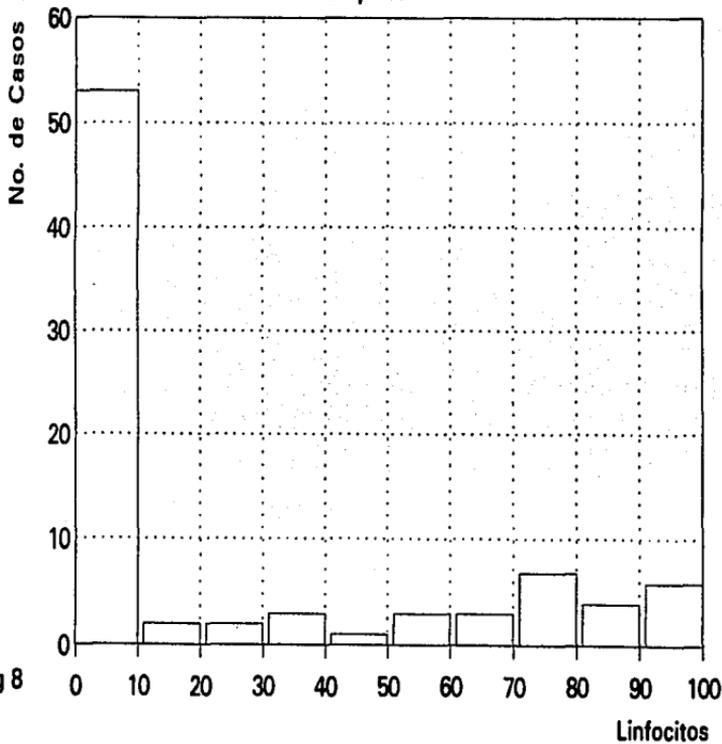


Fig 8

Distribución de neutrófilos totales al ingreso
Grupo A

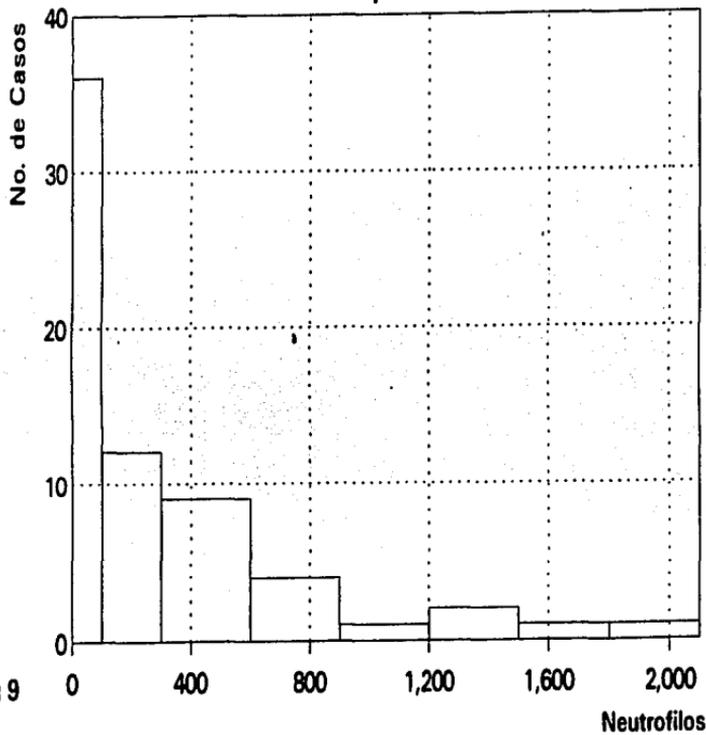


Fig 9

Porcentaje de blastos
Grupo A

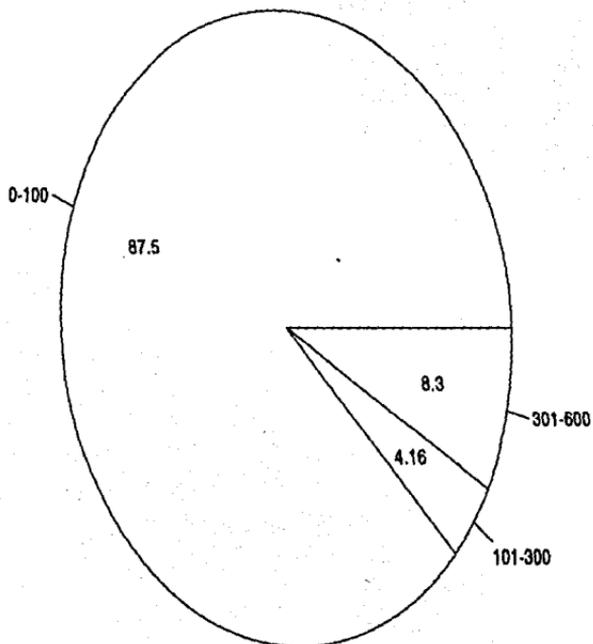


Fig 10

**Distribución de plaquetas
Grupo A**

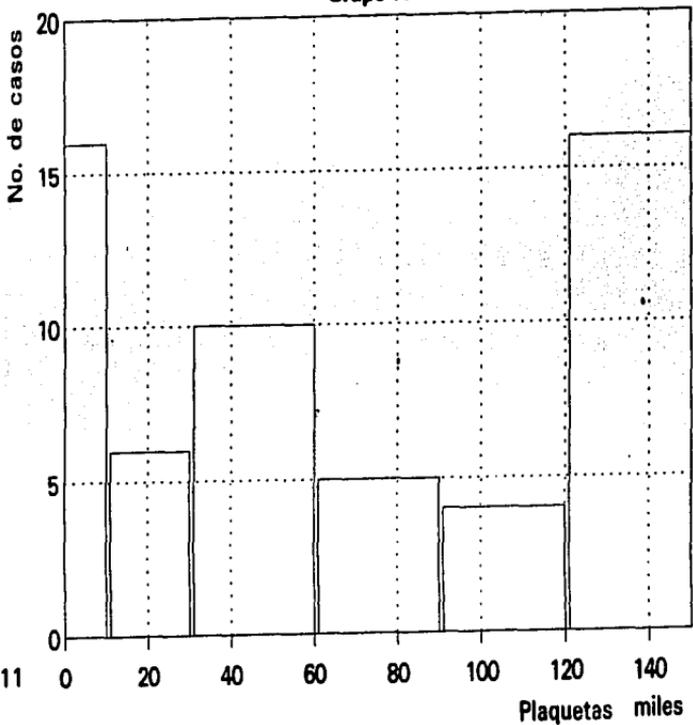


Fig 11

Porcentaje de fiebre al egreso
Grupo A

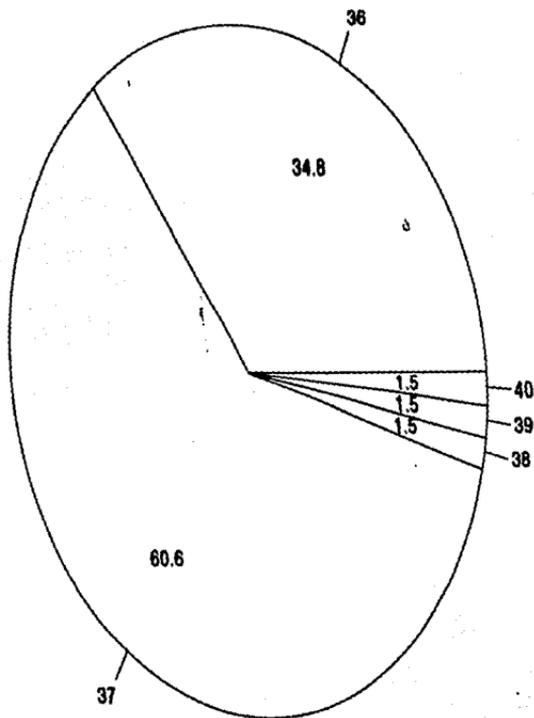


Fig 12

Distribución de Neutrófilos totales al egreso
Grupo A

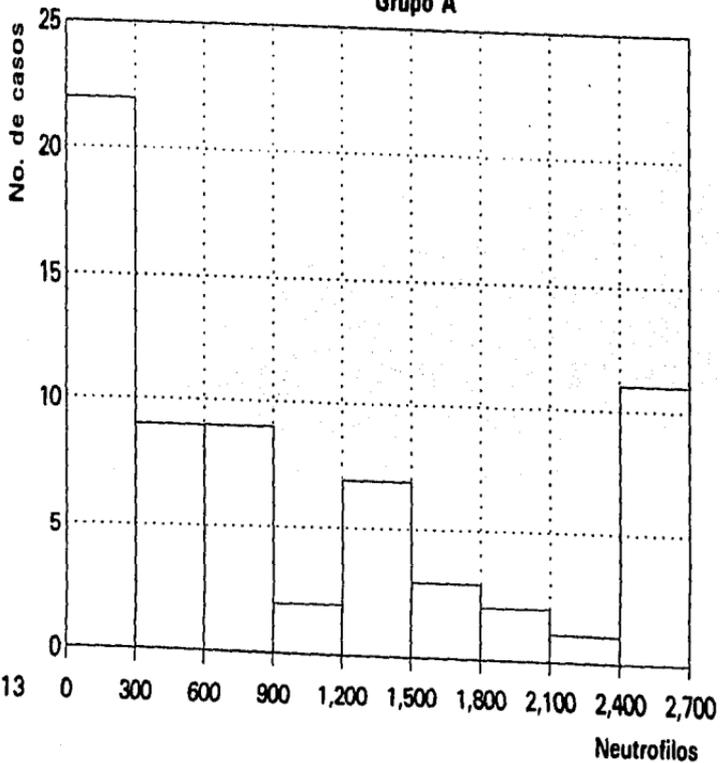


Fig 13

Distribución de edad Grupo B

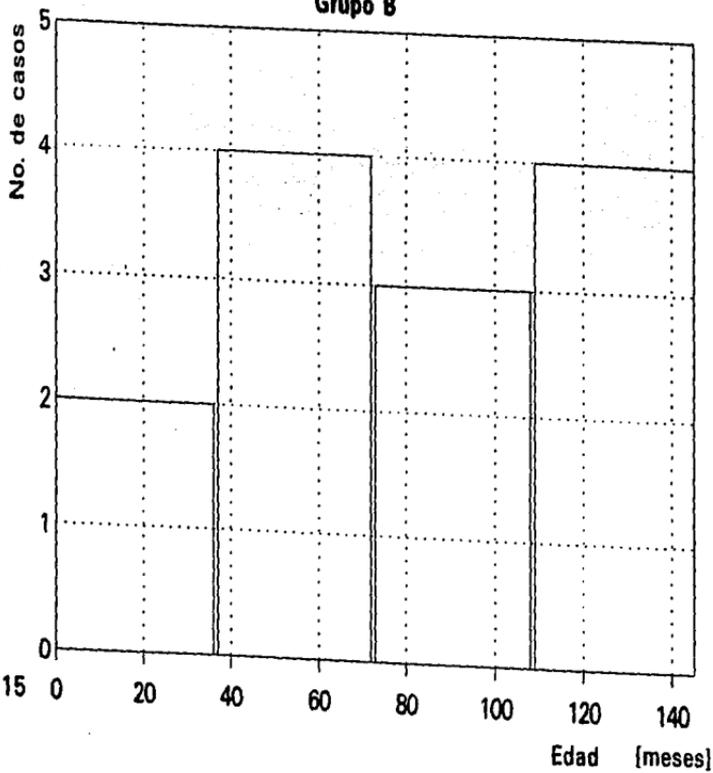


Fig 15

Distribución de edad
Grupo B

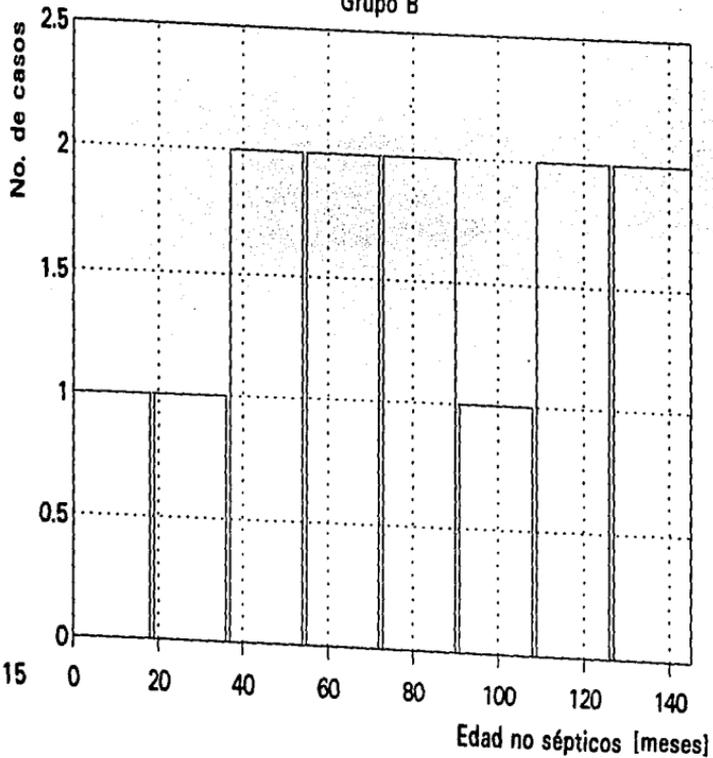


Fig 15

**Porcentaje de peso
Grupo B**

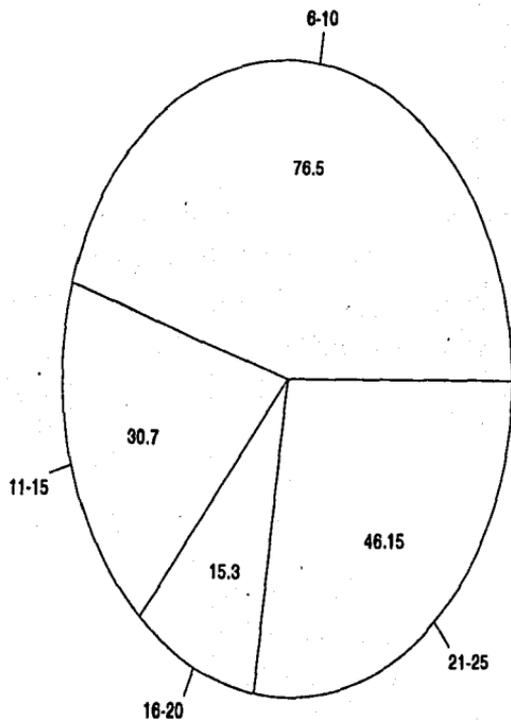


Fig. 16

**Porcentaje de talla
Grupo B**

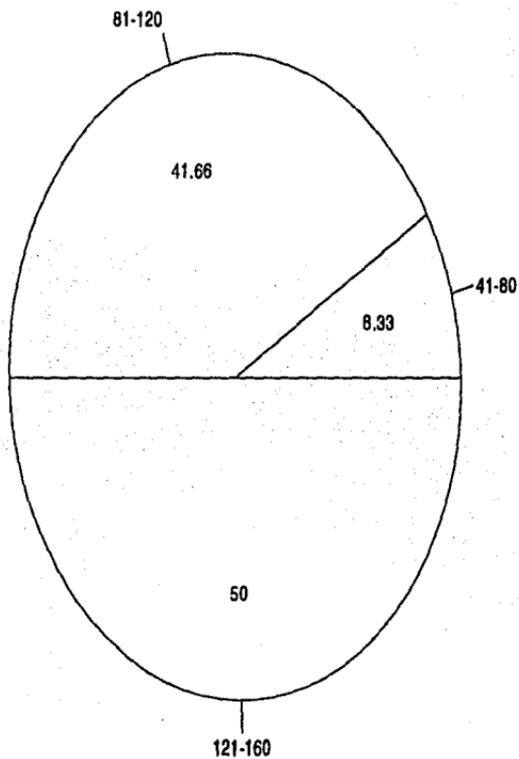


Fig 17

Porcentaje de fiebre al ingreso
Grupo B

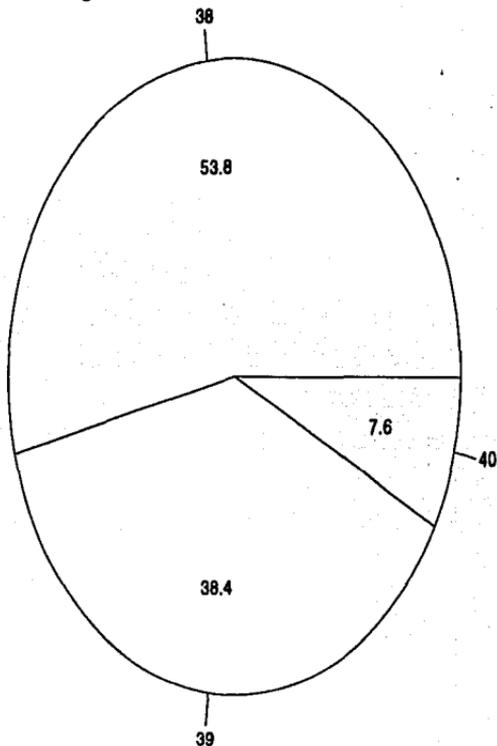


Fig 18

Distribución de Hemoglobina Grupo B

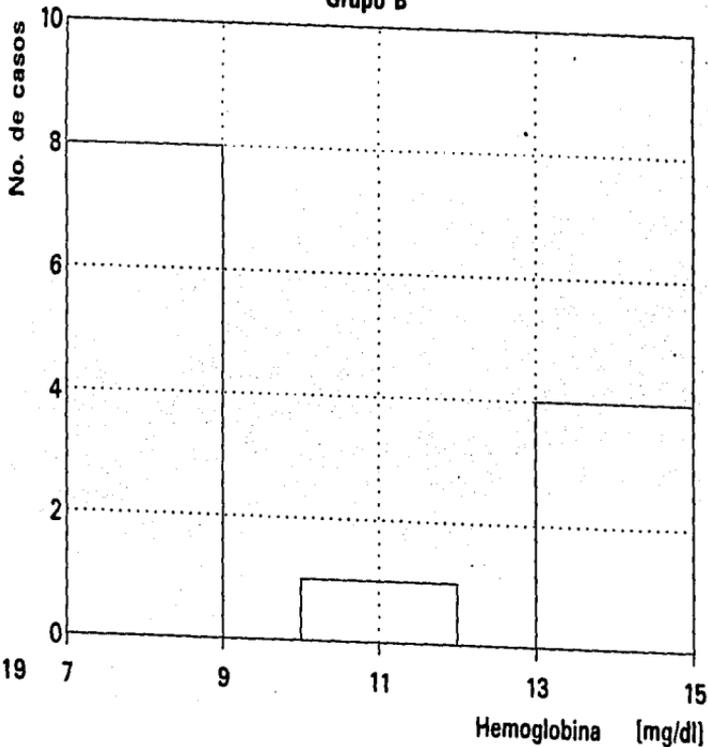


Fig 19

**Porcentaje de reticulocitos
Grupo B**

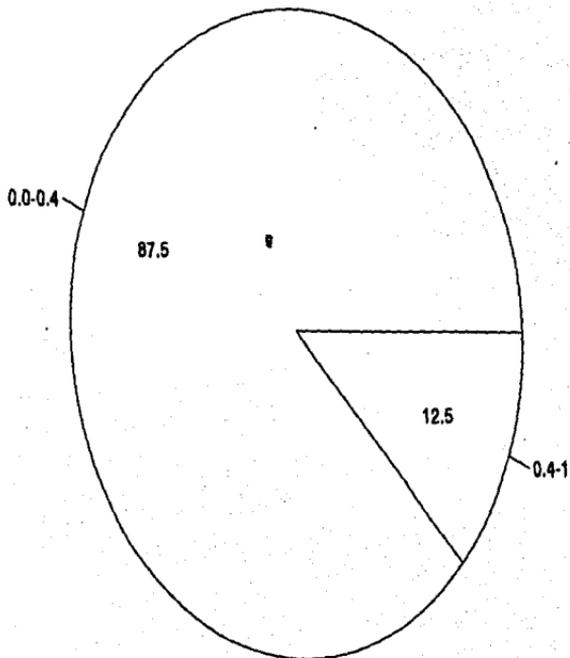


Fig 20

Distribución de Leucocitos Grupo B

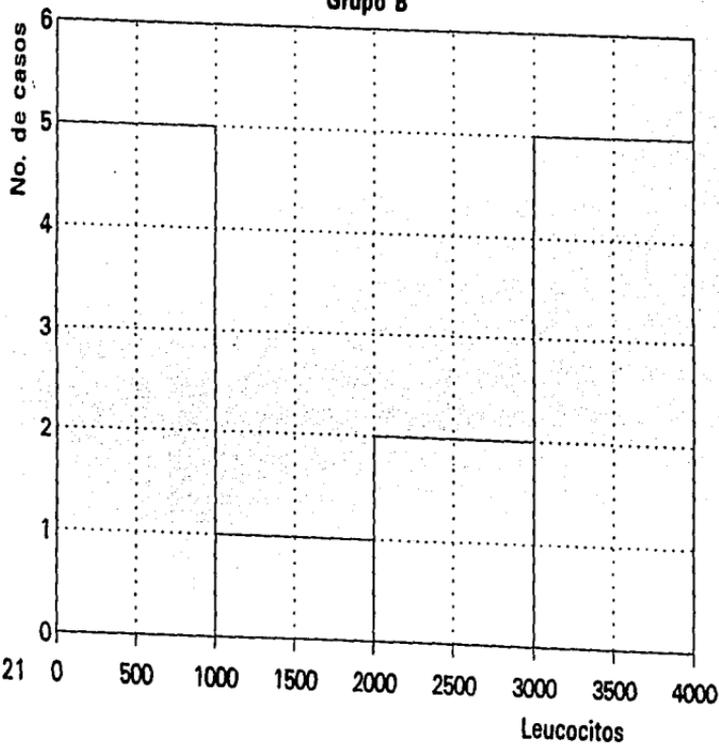


Fig 21

**Porcentaje de linfocitos
Grupo B**

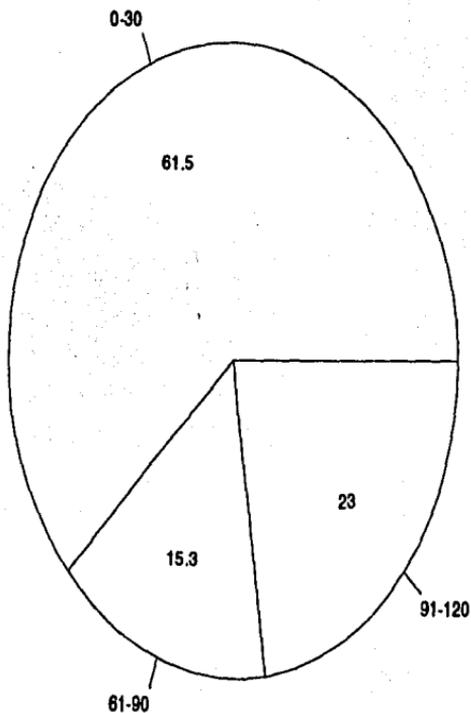
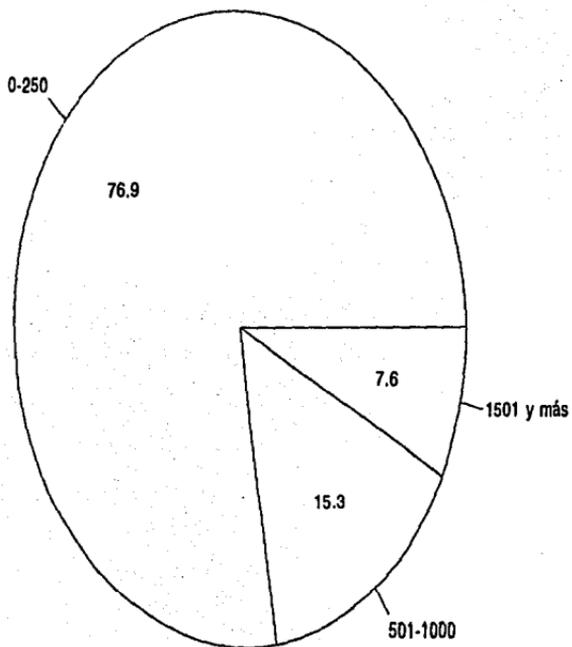


Fig 22

Porcentaje de neutrófilos al ingreso
Grupo B



30

Fig 23

Porcentaje de blastos
Grupo B

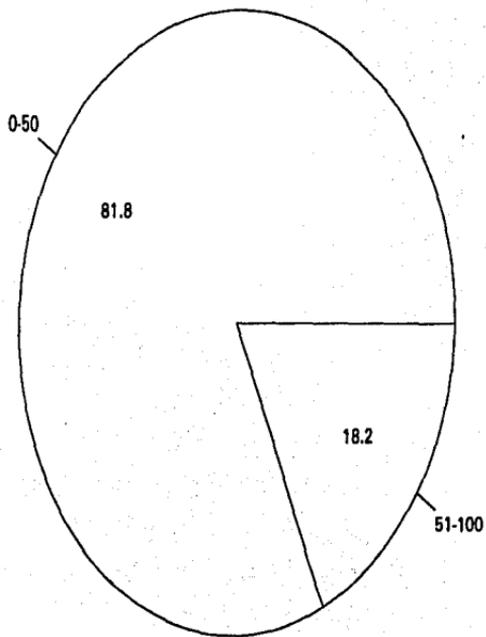


Fig 24

Porcentaje de plaquetas Grupo B

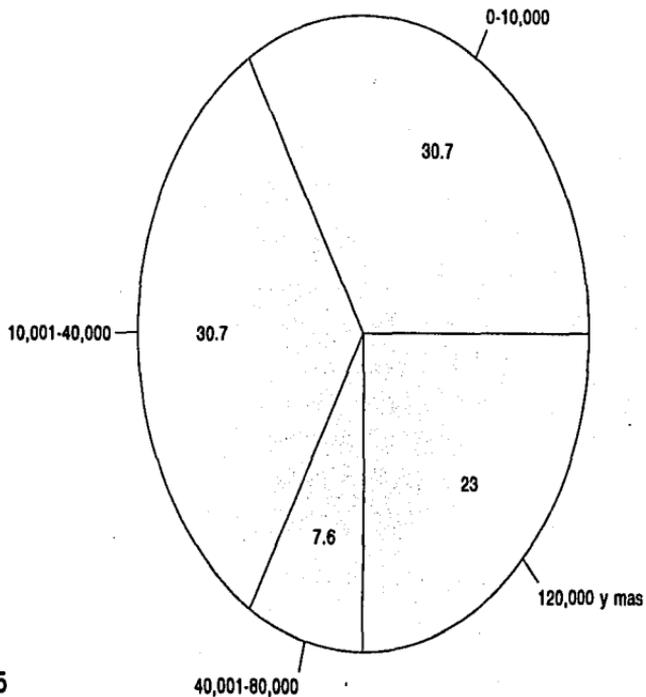


Fig 25

**Porcentaje de fiebre al egreso
Grupo B**

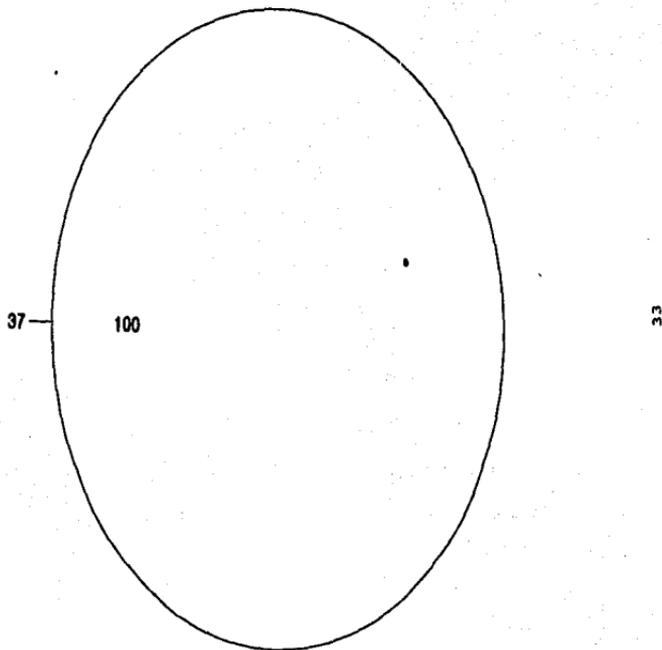


Fig 26

Cuadro 1-A**Días de antibióticos en niños Sépticos**

Frecuencia	No. de Días
25	00-10
38	11-15
3	16-20
2	21 y más

Cuadro 1-B**Días de antibióticos en niños no Sépticos**

Frecuencia	No. de Días
9	00-10
4	11-15

Cuadro 2**Distribución por edad y sexo del grupo A**

Grupo de Edad	Masculino	Femenino
Lactante	1	0
Pre-escolar	27	13
Escolar	8	6
Adolecente	7	4

Cuadro 3**Distribución por edad y sexo del grupo B**

Grupo de Edad	Masculino	Femenino
Lactante	0	1
Pre-escolar	3	2
Escolar	4	1
Adolecente	1	1

Cuadro 4
Focos de infección hallados en 61 pacientes

Foco de infección	No. de casos
Vías aéreas superiores	18
Vías aéreas inferiores	12
Gastroenteritis	14
Colitis netropéica	1
Hepatitis	1
Infecciones de vías urinarias	4
Herpes Genital	1
Piel y anexos	16
Artritis séptica	1
sitio de venodisección	2

Causas de defunción

No DE DEFUNCIONES	CAUSA DE DEFUNCIÓN
1	Sepsis, probable reacción transfusional
1	Varicela hemorrágica, hepatitis séptica
1	Choque séptico, enfermedad isquémica intestinal, probable hemorragia intracraneana
1	Choque mixto, probable hepatitis y coagulación intravascular diseminada

DISCUSION:

En las dos últimas décadas se ha logrado un avance eficaz en el tratamiento de las leucemias infantiles lo que se ha vinculado con complicaciones infecciosas que han surgido como causas mayores de morbilidad y mortalidad (1-3). Cuando un niño con leucemia presenta fiebre, es la ausencia o presencia de granulocitopenia la que mejor se correlaciona con una etiología infecciosa de la fiebre (2).

Los resultados reportados en la literatura de los pacientes granulocitopénicos para correlacionar episodios febriles con la comprobación subsiguiente de la infección señala que cerca del 20% son causadas por bacteriemia, 20% por infecciones no bacteriémicas demostradas en estos estudios microbiológicos, 20% por infecciones con demostración clínica y 40% a infecciones posibles o dudosas (2).

En nuestro estudio se revisaron 212 pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en etapa de inducción a la Remisión, de los cuales solo 79 (37%) presentaron neutropenia y fiebre, considerándose de este grupo a 66 (84%) como infectados y 13 pacientes (16%) como no infectados. Del grupo de los infectados 51 pacientes (65%) presentaron manifestaciones clínicas, 8 (10%) con bacteriemia y 7 (9%) aunque no presentaron bacteremia se demostró infección localizada mediante estudios microbiológicos como cultivo de líquido cefalorraquídeo y de exudado faríngeo, urocultivo y coprocultivo.

También ocurren regularmente infecciones polimicrobianas con una frecuencia de 15 al 21% (4.5%), en nuestro estudio fué del 27%.

Se ha reportado que cerca del 85% de los microorganismos aislados son bacterias gram + y gram - lo que coincidió con nuestros resultados (80%). En el resto de los pacientes se encontró micosis oral y parasitosis intestinal en un 13 y 7% respectivamente.

Según informes de varios autores los microorganismos aeróbicos gram - son a menudo la causa de las infecciones más graves que ponen en peligro la vida del paciente granulocitopénico con un índice de mortalidad entre 10 y 66% (4-5). En este estudio la mortalidad fué del 6%, y en la mitad de ellos se aisló germen (klebsiella, y Staphylococcus coagulasa +).

Como dato importante se menciona en otras series que el nivel de los granulocitos circulantes es el determinante más importante de susceptibilidad a los patógenos bacterianos y micóticos (2); en el presente estudio no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de pacientes infectados y el de los no infectados en este aspecto.

La administración empírica de antibióticos (combinación de un aminoglucósido con un B lactámico) se ha relacionado con una disminución de la mortalidad. Sin embargo estos pacientes pueden sufrir infecciones múltiples y diferentes, lo que conduce a modificar el tratamiento inicial

(2, 12-15). En nuestra serie en el 6.3% se administró un beta lactámico y cefalosporina de 3a generación. Se modificó el esquema inicial por falta de respuesta terapéutica observándose respuesta satisfactoria en todos los pacientes; en el 5% de los pacientes se utilizaron antivirales y en ninguno antimicóticos.

Por lo expuesto anteriormente, concluimos que el paciente neutropénico constituye un urgencia médica, que exige una evaluación profunda y expedita, seguida por el rápido inicio de un tratamiento antimicrobiano empírico y de amplio espectro.

BIBLIOGRAFIA

1. Christensen M. L., Hancock M. L., Gattuso J. and cols., Parenteral Nutrition Associated with Increased Infection Rate in Children with Cancer. *Cancer* 1993; 72:2732-8.
2. Barson W. J. and Brandy M. T., Management of Infection in Children with Cancer. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1987;1:801-839.
3. Simmons J. R., Buzdar A. U., OTA D. M., Marts K, Hortobagyi G. N., Complications Associated With Indwelling Catheters. *Medical and Pediatric Oncology* 1992;20:22-25.
4. Wade J. C., Schimpff S. C., Newman K. A., Wiernik P. H., Staphylococcus epidermidis. An Increasing Cause of Infection in Patients with Granulocytopenia. *Annals of internal Medicine* 1982;97:503-508.
5. Mustafa M. M, Carson L. R, Krisher K., *The Pediatric Infectious disease journal* 1993;12:784-785
6. Pizzo P. A. and Walsh T. J., Fungal Infections in the Pediatric Cancer Patient. *Seminars in Oncology* 1990;17(Suppl 6):6-9
7. Bodey G. P., Fungal Infection and Fever of Unknown Origin in Neutropenic Patients. *The American Journal of Medicine* 1986;80 (Suppl 5c):112-199.
8. Kumar A., Gera R., Kulkarni R., Polyfungal Systemic Infections in Pediatric Oncology Patients. *The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 1990;12:331-335.
9. Walsh T. J. and Pizzo P. A., Nosocomial Fungal Infections: A Classification for Hospital Acquired Fungal Infections and Mycoses Arising from Endogenous Flora or Reactivation. *Ann. Rev. Microbiol* 1988;42:517-45.
10. Thaler M., Pastakia B., Shawkwrt T. H, O'Learly T, Pizzo P. A., Hepatic Candidiasis in Cancer Patients: The Evolving Picture of the Syndrome. *Annals of Internal Medicine* 1988;108:88-100.
11. Potter M, N. Foot A. B., Oakhill A., Influenza A and the virus associated haemophagocytic syndrome: Cluster of tree cases in children with acute Leukaemia. *J Clin Pathol* 1991;44:297-299.
12. Pizzo P. A., Ubin M., Freifeld A., Walsh T., The Child with cancer an infection. I. Empiric Therapy for fever and neutropenia, and preventive strategies. *The journal of Pediatrics* 1991;119:679-694.
13. Pizzo P. A, Armstrong D., Bodey G. and cols., The Desing, Analysis and Reporting of Clinical Trials on the Empirical Antibiotic Management of the Neutropenic Patient. *The Journal of Infectious Diseases* 1990;161:397-401.
14. Pizzo P., A., Management of Fever in Patients with Cancer and Treatment Induced Neutropenia. *The New England journal of medicine* 1993;328:1323-1332.
15. Rubin M., Hathorn J. W., Pizzo P. A., Controversies in the Magament of Febrile Neutropenic Cancer Patients. *Cancer Investigation* 1988;6:167-184.