

11227
201.8



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
FACULTAD DE MEDICINA
Centro Hospitalario "20 de Noviembre"
I.S.S.S.T.E.

USO EMPIRICO DE ANTIMICROBIANOS DE AMPLIO ESPECTRO
EN EL PACIENTE CON NEUTROPENIA Y FIEBRE

TESIS DE POST - GRADO

Para obtener el Título en la
Especialidad de Medicina Interna
p r e s e n t a

DR. MIGUEL ERNESTO BELTRAN GAMEZ



México, D. F.



Febrero 1986



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 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.

INDICE

	Págs.
Introducción	1
Antecedentes	3
Material y Métodos	8
Resultados	13
Discusión	17
Conclusiones	24
Bibliografía	25

INTRODUCCION:

Los avances tecnológicos logrados en los bancos de sangre y la consecuente mayor disponibilidad de esta y sus derivados, especialmente plaquetas, han reducido las hemorragias a segundo término como causa de muerte entre los pacientes con padecimientos hematológicos como leucemias, linfomas, aplasia medular, etc.; en forma paralela, las innovaciones en el terreno de la quimioterapia y su aplicación terapéutica en muchos padecimientos, han dado lugar en las últimas décadas al surgimiento de complicaciones infecciosas que hoy por hoy son consideradas las más importantes como causa de morbilidad y mortalidad en éste grupo de pacientes, de acuerdo con lo reportado hasta 1982 por el Instituto Nacional de Cancerología en la Unión Americana (1).

Existen en la actualidad numerosos estudios clínicos concernientes al manejo integral de pacientes neutropénicos y febriles, realizados principalmente en el extranjero, cuyo objetivo principal es disminuir la elevada tasa de mortalidad mediante el uso "empírico" y temprano de antimicrobianos basados en el conocimiento de que la mayor parte de dichas infecciones provienen de la flora endógena (autoinfección) del tracto digestivo del mismo-

individuo. Los resultados que de ellos se derivan hasta ahora son alentadores.

El presente estudio pretende protocolizar el manejo diagnóstico terapéutico en aquellos pacientes con neutropenia y fiebre que ingresen a nuestro hospital, para conocer la flora microbiana infectante logrando con ello disminuir la tasa de morbilidad y mortalidad en nuestro medio, así como también reducir los días de estancia hospitalaria y por ende abatir los costos de atención médica.

ANTECEDENTES:

La presencia de fiebre, en aquellos pacientes con padecimientos oncológicos, puede ser una manifestación de la misma enfermedad o bien indicar la intercurrencia de una complicación de carácter infeccioso según lo demostró Campbell W.A. en 1931 (2), siendo confirmado posteriormente por los estudios de Raab S.O. y cols. en 1960 (3) en su casuística de 55 pacientes y más recientemente Bodey, en 1978 (4). Por otra parte, el uso cada vez más difundido de agentes inmunosupresores ha incrementado significativamente el número de pacientes con alteraciones en sus mecanismos de defensa; en muchos de ellos la infección y no su enfermedad primaria, es la causa principal de morbilidad y mortalidad.

En 1965, Hersh y cols. (5) describieron las causas de muerte en los pacientes con leucemia aguda del Instituto Nacional de Cancerología de los Estados Unidos entre 1954 y 1963; los hallazgos que destacaron fueron una disminución considerable en la frecuencia de complicaciones hemorrágicas fatales, resultado de una mayor disponibilidad de transfusiones plaquetarias debido a los avances tecnológicos logrados en los bancos de sangre, acompañado de un dramático incremento en la frecuencia de infección

solo como causa de muerte. Esta misma tendencia continuó durante el período de 1965 a 1971 según lo refiere Levine A.S. y cols. en su artículo publicado en 1974 (6). De acuerdo con el estudio de Hersh, la septicemia contribuyó en un 65 % como causa de infecciones fatales, siendo la mayoría de los casos consecuencia de neutropenia severa.

La relación entre infección y neutropenia fué estudiada por Bodey y cols. (7) demostrando que la probabilidad de infección guarda estrecha relación con la severidad y duración de la neutropenia, la cual determina una baja respuesta inflamatoria en el huésped; estos datos fueron confirmados posteriormente por Rodríguez y cols. en 1973 (8). Nuevamente en 1975, Sickles E.A. destaca desde un punto de vista clínico, la relación entre fiebre y neutropenia, hecho que confirma la interconexión de infección (9) estudio que fué apoyado a la postre por las investigaciones de Nachman J.B. en 1980 (10) y Brown A.E. en 1984 (9) quien además señala una mayor asociación con gérmenes gram negativos.

Como resultado de acuciosas investigaciones clínicas, ha quedado demostrado que la mayoría de estas infecciones provienen de la misma flora endógena del paciente, las más de las veces por gérmenes gram negativos (1,11) cuya vía de entrada puede ser una mucosa desnuda del tracto digestivo, piel, orofarín

ge, etc, 'Entre los gérmenes más frecuentemente aislados, -- cuando la infección es microbiológicamente demostrada, están: Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae y Pseudomona aeruginosa (12). Bloomfield en 1974 (13) al estudiar 51 pacientes encontró infecciones por gram negativos en el 62 %; Bodey en 1978 - (4) en un grupo de 1209 enfermos, el 70 % y recientemente en -- nuestro hospital, en la División de Pediatría, el Dr. Alvarez reporta un 77.2 % al estudiar 43 sujetos (14). Sin embargo es pertinente señalar que no siempre es posible aislar el o los gérmenes infectantes pese a realizar cultivos bacteriológicos repetidos y en presencia de proceso infeccioso clínico y/o radiológicamente evidente; así lo señala Rodríguez (8) en su revisión de 76 casos, en quienes después de 81 episodios febriles solamente el 21 % tuvo infección documentada bacteriológicamente. No existe experiencia en la División de Medicina Interna de nuestro hospital.

Con base en lo anterior, la práctica de instituir prontamente un régimen antimicrobiano de amplio espectro en forma "empírica", en aquellos pacientes neutropénicos y febriles, ha resultado en una marcada reducción en la morbilidad y mortalidad por causas infecciosas según lo demuestran los estudios de --

Schimppf (15, 16). Por lo ya expuesto, "tratamiento empírico" - puede definirse como aquel régimen antimicrobiano que es instituido aun antes de conocer el resultado de cultivos microbiológicos, sobre la base de que la mayoría de estos pacientes son infectados por su propia flora microbiana endógena, habitualmente gérmenes gram negativos. Lau y cols. (17) han demostrado una respuesta satisfactoria al tratamiento antimicrobiano de amplio espectro en el 75 % de los casos estudiados con infección documentada bacteriológicamente; Greene (18) al estudiar 103 pacientes, reporta éxito terapéutico en el 71 %, asimismo Rodríguez señala un 69 % (8).

Existen muchas otras consideraciones respecto al manejo antimicrobiano en pacientes inmunodeprimidos, como es la asociación de dos antibióticos de amplio espectro o más (11, 13, 19, 20) con buenos resultados clínicos y de laboratorio. Por otra parte, en base a observaciones clínicas o radiológicas y confirmadas por estudios de autopsia, se ha demostrado la concurrencia de infecciones micóticas en un 30 a 50 % de los casos estudiados (21) en pacientes con neoplasias hematológicas; sin embargo su diagnóstico temprano resulta difícil, lo cual ha llevado a algunos investigadores al empleo profiláctico y sistemático de antimicóticos con resultados alentadores (21, 22, 23). No obstante

cabe señalar la importancia de considerar la prevalencia donde se realiza el estudio de dichas infecciones, tomando en cuenta aspectos geográficos, climatológicos, etc..

Como consideración añadida, es importante mencionar que en nuestro hospital no se realizan estudios bacteriológicos ni micológicos en estudios de autopsia por el alto costo que esto significa.

MATERIAL Y METODOS:

Se efectuó un estudio prospectivo en la División de Medicina interna del Centro Hospitalario " 20 de Noviembre " del ISSSTE, en el período de Enero a Octubre de 1985.

Se detectaron 17 episodios de neutropenia y fiebre en 14 enfermos internados.

Los criterios de inclusión fueron:

a. Pacientes con neutropenia (cifra de neutrófilos de $1000/mm^3$ o menor).

b. Sujetos con fiebre (hipertermia superior a $38^{\circ}C$) durante mas de 24 hrs., sin emplear antipiréticos.

Los criterios de exclusión fueron:

a. Enfermos neutropénicos y febriles, que hayan recibido tratamiento con antimicrobianos de amplio espectro en los últimos 3 días.

b. Sujetos con insuficiencia renal aguda.

El personal médico y no médico, observó estrictas medidas de higiene para el cuidado del paciente (cubre-boca y bata limpia) además de practicar aseo cuidados de manos con agua y jabón. La visita de familiares fué restringida a una persona por día, quien fué instruída en el comportamiento dentro del área de aisla

miento y en los cuidados generales para el enfermo como son: baño diario, aseo dental, lavado de manos y alimentación asistida. Todo lo anterior, está considerado como procedimiento rutinario para pacientes en aislamiento protector de acuerdo con el reglamento sancionado por el comité de infecciones del hospital.

El uso de antipiréticos quedó proscrito, a menos que la hipertermia rebasara los 39 °C, previendo interpretaciones erróneas consideradas como éxitos terapéuticos.

Se practicó cuenta leucocitaria dos veces por semana, en consideración del tiempo de maduración de los neutrófilos.

A todos los pacientes que ingresaron al programa se les practicó cultivos bacteriológicos de sangre, orina, exudado faríngeo y secreción nasal; así como de otros sitios cuando el cuadro clínico lo justificó. Estos se repitieron al inicio, a la mitad, al final del tratamiento antimicrobiano y en la fase de seguimiento. El hemocultivo se obtuvo de 4 ml. de sangre venosa distribuida en 2 tubos de caldo peptonado con ambiente de hidrógeno-CO² y betalactamasa, con el propósito de obtener gérmenes aeróbicos y anaeróbicos. Los exudados nasal y faríngeo se tomaron con isopo de madera con punta de algodón usando como transportante al medio de Stewart. El urocultivo se tomó del chorro inter-

medio, previo aseo del meato urinario con agua y jabón, siendo el medio de cultivo utilizado agar-gel. No se refrigeraron las muestras.

Los gérmenes patógenos aislados, fueron sometidos a estudios de sensibilidad antimicrobiana por el método de dilución seriada en tubos, considerándose como criterio de resistencia el aceptado por la FDA (Food and Drug Administration).

Ante la evidencia clínica y laboratorial de infección micótica, se consideró la realización de cultivos específicos.

El esquema de antimicrobianos empleado y sus dosis, fue el siguiente:

1. - Cefotaxima 60 mg por Kg de peso corporal por día, en vía intravenosa a dividido en 4 dosis.
2. - Amikacina 15 mg por Kg de peso corporal por día, en vía endovenosa dividido en 2 dosis.

El esquema antimicrobiano estuvo sujeto a modificaciones dadas por la sensibilidad in vitro, cuando así requirió, siendo el orden de elección el siguiente:

1. - Cefotaxima mas Amikacina
2. - Cefotaxima mas Amikacina mas Trimetoprim con Sulfametoxazol (este esquema se aplicó si al quinto día de tratamiento, en ausencia de cultivos positivos, el paciente persistía

febril.

3. - Otros, de acuerdo al criterio previamente establecido.

Al analizar los datos obtenidos, se estudiaron las siguientes variables:

Primarias:

- a. Cifras iniciales de neutrófilos
- b. Duración de la neutropenia
- c. Tipo de antimicrobianos usados
- d. Gérmenes aislados
- e. Número de episodios de neutropenia estudiados
- f. Éxitos terapéuticos.
- g. Fracaso en el manejo

Secundarias :

1. Sitio de la infección
2. Enfermedad principal
3. Concomitancia de quimioterapia
4. Sensibilidad in vitro de gérmenes aislados
5. Padecimientos agregados

Como éxito terapéutico se definió la desaparición de la fiebre por más de 72 horas.

Se consideró falla en el manejo, cuando el estado febril persistió por más de 15 días, a pesar del tratamiento instituí-

do o bien hubo defunción sin desaparición de la fiebre.

El método matemático utilizado para el análisis de datos se basó en estadísticas descriptivas y prueba de significancia para una muestra.

RESULTADOS:

Se analizaron 17 episodios de neutropenia y fiebre, en un total de 14 pacientes que ingresaron a la División de Medicina Interna en un lapso de 10 meses; trece de los episodios correspondieron al sexo masculino y cuatro al sexo femenino. Sus edades fluctuaron entre los 19 y los 75 años de edad con un promedio de 43.9 años.

La enfermedad principal fué: leucemia aguda linfoblástica en 8 casos, leucemia aguda no linfoblástica en 7 (incluidas dos leucemias mielocíticas crónicas en fase blástica) agranulocitosis en 1 y anemia aplásica en 1.

Recibían quimioterapia, durante el desarrollo de la neutropenia, 13 de los episodios (76.5%).

Los sitios de infección clínicamente evidentes, detectados en cada episodio al ingreso al programa se muestran a continuación:

SITIO INFECCION INICIAL	NUMERO	PORCENTAJE
vías respiratorias altas	7	37
vías respiratorias bajas	4	21
vías urinarias	3	15.8
vías digestivas	3	15.8
fístula vesicocutánea	1	5.2
septicemia	1	5.2
TOTALES 19		100.0

Cuadro 1. Sitios de infección

La cifra inicial de neutrófilos mostró límites entre 0 a 960/mm³, con un promedio de 183.3 y desviación standard de 262.2. Se formaron tres grupos con base en la cifra de neutrófilos reportada a su ingreso (cuadro 2) siendo mayor el número de episodios observados en el primer grupo.

CIFRAS INICIALES DE NEUTROFILOS / mm ³	NUMERO DE EPISODIOS	PORCENTAJE
0 - 150	11	64.7
151 - 500	4	23.5
501 - 960	2	11.8
TOTALES	17	100.0

Cuadro 2. Cifra inicial de neutrófilos en sangre periférica.

La duración de la neutropenia fluctuó en límites de 4 a 15 días, con un promedio de 9.3 días y una desviación standard de 4.1; en 5 de los episodios la neutropenia duró más de 15 días.

En todos los episodios estudiados, se inició el esquema terapéutico de Cefotaxima mas Amikacina, siendo necesario asociar en 3 casos Trimetoprim con Sulfametoxazol; en uno metronidazol y en 5 un antelmicótico oral.

Se encontraron 13 episodios (76.5%) con cultivos positivos y 4 negativos (23.5%). Al relacionar el sitio de infección inicial, clínicamente evidente con cultivos positivos, solamente existió en 8 sitios (cuadro 3). El diagnóstico de septicemia se basó en la

identificación de más de dos focos infecciosos.

SITIO INFECCION INICIAL	NUMERO	CULTIVOS POSITIVOS	CULTIVOS NEGATIVOS
vías respiratorias	11	6	5
vías urinarias	3	1	2
vías digestivas	3	0	3
fístula vesicocutánea	1	0	1
septicemia	1	1	0
TOTALES	19	8	11

Cuadro 3. Correlación entre el sitio de infección inicial y el número de cultivos reportados.

Se aislaron 18 gérmenes patógenos (cuadro 4) de los cuales- 16 fueron gram negativos (88.9%) y 2 gram positivos (11.1%). El mas frecuentemente aislado fué *Escherichia coli*.

GRAM NEGATIVOS	NUMERO	PORCENTAJE
<i>Escherichia coli</i>	9	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	17
<i>Serratia marcescens</i>	2	11
<i>Morganella morganii</i>	1	5.5
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	5.5
GRAM POSITIVOS		
<i>Strept. sp gpo D enterococo</i>	1	5.5
<i>Stafilococo aureus</i>	1	5.5
TOTALES	18	100.0

Cuadro 4. Gérmenes patógenos aislados.

Se informó sensibilidad in vitro en seis episodios, siendo solo en 3 de ellos la sensibilidad antimicrobiana a la Amikacina -- (cuadro 5).

ANTIBIOTICO	SENSIBLE	NO SENSIBLE
Amikacina	3	3
Cefotaxima	-	3
Gentamicina	2	-
Lincomicina	1	-
TOTALES	6	6

Cuadro 5. Sensibilidad in vitro reportada.

El análisis sobre duración de la fiebre, mostró límites de 1 a 14 días, con un promedio de 5.6 días y desviación standard de 3.6. Se observó coexistencia de otro padecimiento en un episodio de leucemia aguda linfoblástica que cursó con colitis amibiana; asociando al esquema terapéutico inicial el metronidazol, la parasitosis desapareció.

Hubo éxito terapéutico en 15 de los episodios, lo cual representa el 88.2 % y en lo que respecta a fallas en el manejo solamente 2 correspondiéndole el 11.8 %. La respuesta al tratamiento antimicrobiano de acuerdo con el diagnóstico principal se puede observar en el cuadro 6.

DIAGNOSTICO INICIAL	NUMERO	CURACION Num./(%)	SIN CURACION Num./(%)
Leucemia linfoblástica	8	8 (100)	---
Leuc. no linfoblástica	7	5 (71.4)	2 (28.6)
Agranulocitosis	1	1 (100)	---
Anemia aplásica	1	1 (100)	---
TOTALES	17	15	2

Cuadro 6. Respuesta al tratamiento antimicrobiano en base al diagnóstico inicial.

DISCUSION:

Es un hecho incontrovertible, que existe hoy en día la necesidad imperiosa de protocolizar el estudio y tratamiento de las enfermedades hematológicas y neoplásicas, al conocer sus complicaciones y la respuesta esperada con los nuevos regímenes terapéuticos, en un afán por reducir el índice de morbilidad y mortalidad.

Es indiscutible, como lo afirma la bibliografía existente, que prevalece un porcentaje considerable de procesos infecciosos en presencia de neutropenia y fiebre en estos pacientes (1, 4, 7, 10); lo anterior alcanza un nivel crítico con el surgimiento en las últimas décadas, de quimioterapia más potente y agresiva, dando como resultado un incremento notable en los índices de mortalidad por estas complicaciones (1).

El presente estudio evidencia algunas similitudes con lo reportado en la literatura mundial y en nuestro medio.

En cuanto a la enfermedad principal, se observó que los procesos leucémicos superan, con mucho, a otras enfermedades hematológicas y oncológicas, como causa de neutropenia bien sea por la historia natural de la enfermedad o por la concomitancia de quimioterapia, lo que consideramos más frecuente por su efecto mielotóxico conocido, dato confirmado por - -

... el hecho de que el 76.5% de nuestros enfermos recibió alguno de estos medicamentos. En una revisión se informa que el riesgo de adquirir una infección en estos casos es de 74 % - - (24).

Sí tomamos la presencia de hipertermia en este grupo como un dato aislado, encontramos que fisiopatológicamente, puede ser ocasionada por diferentes mecanismos inherentes a la enfermedad de fondo; sin embargo su asociación con neutropenia, es casi invariablemente un signo de infección intercurrente (1,3,4,9,10). Resulta pues poco discutible, la correlación-clínica existente entre el grado de neutropenia así como su duración y la presencia de infección en el individuo inmunocomprometido, mencionándose en la literatura una mayor frecuencia de infecciones severas en ellos. Her sh y Bodey, entre otros, lo confirman en sus revisiones de casos publicadas (1,5,7,14, - 23).

Nuestro estudio muestra concordancia en este sentido, ya que encontramos mayor prevalencia de infecciones de vías respiratorias bajas y septicemia en aquellos pacientes con leucocitos (neutrófilos) menor de $500/\text{mm}^3$, observado en el 45.5 % - de los episodios.

Las vías respiratorias fueron el sitio más frecuentemente infectado, correspondiendo a 11 de los episodios estudiados (64.7 %).

No observamos relación entre la elevación de neutrófilos y la mejoría clínica, ya que la remisión de la fiebre ocurrió mucho antes que la recuperación hematológica.

En cuanto a los resultados bacteriológicos obtenidos, nuestra experiencia es similar a la informada por la División de Pediatría de nuestro hospital (14) así como por la mayoría de los investigadores extranjeros como Hersh, Bodey y Brown (1,4,5) quienes reportan una prevalencia para gram negativos del 60 hasta el 77.2 %. En el presente trabajo, encontramos infecciones por gram negativos en el 88.9 % de los cultivos realizados, siendo los gérmenes más frecuentes: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Serratia marcescens*. En 4 de los episodios hubo negatividad en los cultivos (23.5 %) lo cual difiere considerablemente con el 49 % reportado por Alvarez (14).

Basados en el hecho de que los gérmenes patógenos más frecuentemente aislados en este tipo de pacientes son gram negativos, la extensa bibliografía publicada sugiere el empleo de antimicrobianos de amplio espectro en combinaciones de 2 o más

(13, 16, 17, 18); este esquema es susceptible de ser modificado a falta de respuesta clínica satisfactoria o bien si la sensibilidad in vitro reportada lo indica. Así pues nuestro esquema terapéutico consistió en el empleo de Cefotaxima más Amikacina existiendo sensibilidad bacteriana in vitro en 3 de los 6 estudios practicados; en los tres restantes la sensibilidad fué compatible con Gentamicina en 2 y Lincomicina en 1. Sin embargo el tratamiento no se modificó dada la buena respuesta clínica observada.

En el caso de las dos fallas en el manejo que tuvimos, una reportó sensibilidad in vitro para Amikacina y la otra no se informó, no obstante la adición de otro antibiótico (Trimeroprim con Sulfametoxazol) al quinto día, no hubo respuesta favorable. Es interesante mencionar que ambos tuvieron cultivos positivos a *Escherichia coli* en sangre.

La intercurrencia de colitis amibiana en uno de los episodios, tuvo excelente respuesta clínica al agregar metronidazol al tratamiento inicial. En cinco episodios (29.4%) hubo necesidad de administrar un antimicótico debido a candidiasis oral obteniéndose resultados satisfactorios.

El balance global de este trabajo en cuanto a respuesta terapéutica, indica un 88.2 % de éxito terapéutico, lo cual es bas-

tan te alentador en comparación con lo reportado en la literatura y cuyo común denominador ha sido el empleo de antibióticos de amplio espectro (14,17,18).

Un hecho que debe comentarse, es la falta de pruebas de sensibilidad in vitro en todos los cultivos positivos obtenidos, pero desafortunadamente fallas existentes en el laboratorio, de orden económico y humano nos hicieron prescindir de ellas en más de la mitad de los casos.

Dentro del grupo de éxitos terapéuticos, hubo cinco defunciones que clínicamente y laboratorialmente fueron atribuidas a hemorragia cerebral, lamentablemente estas no fueron corroboradas mediante autopsia, debido a que en nuestro medio y dado el grado de cultura médica que impera entre la población de derechahabientes, este sigue siendo un gran obstáculo en el seguimiento de estudios científicos.

Así, proponemos el siguiente protocolo para el manejo de enfermos con neutropenia y fiebre:

1. - Historia clínica completa y exploración física inociosa.

2. - Exámenes iniciales: Biometría hemática con plaquetas

Pruebas de función renal

Cultivos de sangre, orina, exudado faríngeo y secreción nasal.

3. - Exámenes de control: Cuenta leucocitaria 2 veces/semana.

Pruebas de función renal para vigilar deterioro secundario a antibióticos nefrotóxicos.

Cultivos ya mencionados.

4. - Cuidados generales del enfermo:

a. Aislamiento protector modificado: uso de cubre-boca y bata limpia, así como aseo riguroso de manos con agua y jabón previo al contacto con el paciente, de personal médico y no médico.

b. Instruir al enfermo y familiar que lo asiste sobre: aseo de manos antes de los alimentos, aseo bucal y baño diario

5. - Antibióticos:

a. Cefotaxima 60 mg por Kg de peso corporal por día - en vía intravenosa, dividida en 4 dosis.

b. Amikacina 15 mg por Kg de peso corporal por día en vía endovenosa, dividida en 2 dosis.

Criterios de modificación terapéutica:

1. - Si persiste febril al quinto día de tratamiento y en ausencia de cultivos positivos, adicionar Trimetoprim con Sulfametoxazol.

2. - Otros, en presencia de cultivos positivos y de acuerdo a sensibilidad *in vitro* reportada.

Para el control de la fiebre, emplear medios físicos de primera intención y solo administrar antipiréticos en caso de hipertermia de 39°C ó más.

Administrar sangre y/o plaquetas con base en el cuadro clínico.

CONCLUSIONES:

1. - La enfermedad principal más frecuente fué la leucemia aguda.
2. - El germen más frecuentemente aislado fué *Escherichia coli*.
3. - No hay relación entre la elevación de neutrófilos y la -- mejoría clínica.
4. - Falta realizar pruebas de sensibilidad antimicrobiana *in vitro* en forma sistemática en estos casos.
5. - Carecemos de cultivos micológicos, necesarios en el estudio de estos enfermos.
6. - Faltan estudios de autopsia y por ende bacteriología -- post-mortem.
7. - El manejo con Cefotaxima más Amikacina es adecuado para estos enfermos.

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

1. - Brown A.E.: Neutropenia, Fever and Infection.
Am J Med 1984; 76 :421-428
2. - Campbell W.A.: The cause of fever in carcinoma.
Am J Med 1931; 28:62-66
3. - Raab S.O., Hoepfich P.D., Wintrobe M. and Cartwright
G.E. The clinical significance of fever in acute leukemia.
Blood 1960; 16:1609-1628
4. - Bodey G.P., Rodriguez V., Cheng H.Y. and Marroni G.:
Fever and infection in leukemic patients. Cancer 1978;41:
1610 - 1622
5. - Hersh E.M., Bodey G.P., Nies B.A., Freireich E.J.: -
Causes of death in acute leukemia. JAMA 1965;193:99-103
6. - Levine A.S. Schimpff S.C., Graw R.G., Young R.C.: He-
m atologic malignancies and other failure states: Progress
in the management of complicating infections. Semin Hema-
tol 1974;11:141-202
7. - Bodey G.P., Buckley M., Freireich E.J.: Quantitative rela-
tions hips between circulating leukocytes and infections in --
patients with acute leukemia. Ann Intern Med 1966;64:328
8. - Rodriguez V., Burgess M., and Bodey G.P.: Management
of fever of unknown origin in patients with neoplasia and --
neutropenia. Cancer 1973; 32:1007-1012
9. - Stickles E.A., Greene W.H. and Wiernęk P.H.: Clinical -
presentation of infection in granulocytopenic patients.
Arch Intern Med. 1975; 135:715-719
10. - Nachmen J.B. and Honig G.R.: Fever and neutropenia in -
neoplastic disease. Cancer 1980;45:407-412
11. - Henry S.A.: Chemoprophylaxis of bacterial infections in--
granulocytopenic patients. Am J. Med 1984; 76:645-651

12. - Schimpff S.C., Greene W.H., Young V.M. et al: Infection prevention in acute non lymphocytic leukemia. Laminar - air-flow room reserve isolation with oral nonabsorbable - antibiotic prophylaxis. *Ann Intern Med* 1975; 82:531-358
13. - Bloomfield C.D. and Kennedy B.J.: Cephalotin, Carbenicillin and Gentamicin combination therapy for febrile patients with acute non lymphocytic leukemia. *Cancer* 1974; 34:431-437
14. - Alvarez R.D.: Neutropenia y fiebre: Respuesta a manejo antimicrobiano empírico. Tesis recepcional, Centro Hospitalario "20 de Noviembre" ISSSTE. 1984
15. - Schimpff S.C., Aisner J.: Empiric antibiotic therapy. *Cancer Treat Rep.* 1978 ;62:673-680
16. - Schimpff S.C., Satterlee, Young V, M, et al: Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med* 1971;284: 1061-1065
17. - Lau W.K., Young L. S., Black R.E. et al: Comparative - efficacy and toxicity of amikacin/carbenicillin versus gentamicin/carbenicillin in leukopenic patients. *Am J Med* - 1977;62:212-219
18. - Greene W.H., Schimpff S.C., Young V. M.: Empiric carbenicillin, gentamicin and cephalotin therapy for presumed infection in patients with granulocytopenia and cancer. *Ann Intern Med* 1973;78:825-826
19. - Joshi J.H., Schimpff S.C., Tenney J.H., Newman K.A., De Jongh C.A.: Can antibacterial therapy be discontinued in persistently febrile granulocytopenic cancer patients. *Am J Med* 1984 ; 76:450-457
20. - Tattersall M.H., Spiers A.S., Darrell J.H.: Initial therapy with combination of five antibiotics in febrile patients with leukemia and neutropenia. *Lancet* 1972;1: 162
21. - Meunier-Carpentier F.: Chemoprophylaxis of fungal infections. *Am J Med* 1984;76:652-656

22. - Borger s M., Van den Bossche H., De Brabander M.: The mechanisms of action of the new antimycotic Ketoconazole Am J Med 1983; 24: 2 -8
23. - Masur H., Shelhamer J., Parrillo J.E.: The management of pneumonias in immunocompromised patients. JAMA 1985; 253-(12): 1769 - 1773
24. - Her sh E. M., Whitecar J.P., McCredie K.B.: Chemotherapy immunocompetence, immunosuppression and prognosis in acute leukemia. N Engl J Med 1971; 285:1211