

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**“INFECCIONES EN PACIENTES NEUTROPENICOS  
CON ENFERMEDADES MALIGNAS HEMATOLOGICAS”**

**Estudio prospectivo en 6 meses, realizado en el Hospital Roosevelt**

**PATRICIA DOLORES VALVERDE CONTRERAS**

GUATEMALA, JUNIO DE 1984

## CONTENIDO

### Página

1o.	INTRODUCCION	1
2o.	ANALISIS Y DEFINICION DEL PROBLEMA	3
3o.	JUSTIFICACION	4
4o.	OBJETIVOS	6
5o.	MATERIAL Y METODOS	7
6o.	REVISION BIBLIOGRAFICA	11
7o.	PRESENTACION DE RESULTADOS	33
8o.	ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS	49
9o.	CONCLUSIONES	51
0o.	RECOMENDACIONES	53
1o.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	55

## INTRODUCCION

Los episodios febriles que se observan con relativa frecuencia en pacientes con enfermedades linfoproliferativas, quienes generalmente presentan defectos en sus sistemas inmunitarios tanto como consecuencia de la condición patológica de base como de las medidas empleadas en su tratamiento, suelen estar condicionados por la presencia de procesos infecciosos, los que dadas las condiciones del huésped se traducen en principales factores que condicionan su morbi-mortalidad.

Siendo estos episodios febriles de tanta trascendencia en el pronóstico de éste grupo de pacientes, se deduce con facilidad la importancia que reviste el contar con un adecuado conocimiento sobre los principales factores que explican su etiología y patogenia, en base a los cuales se puede establecer un protocolo de manejo rápido y adecuado.

Por tal motivo, nuestro trabajo pretende mediante un estudio de carácter prospectivo realizado en 6 meses, determinar los gérmenes y sitios de infección que con mayor frecuencia se observan en el paciente con enfermedad maligna hematológica e inmunocomprometido, y establecer la eficacia del protocolo de terapia empírica diseñado para el efecto; todo ello a fin de poder brindar un manejo adecuado para mejorar el pronóstico en el grupo afectado.

Para su realización, durante el período comprendido entre el 10. de Octubre de 1983 y el 31 de Marzo de 1984, se investigaron todos los episodios febriles que se presentaron en pacientes con Leucemias y Linfomas, atendidos por la Unidad de Hematología en los Departamentos de Medicina Interna y Pediatría del Hospital Roosevelt, y en quienes concomitantemente se encontró granulocitopenia, habiendo sido sometidos a un protocolo de manejo previamente establecido.

Los resultados fueron sometidos a descripción estadística, logrando establecerse lo siguiente: en cuanto a la etiología infecciosa de los episodios febriles, los gérmenes más frecuentemente aislados fueron báculos gram negativo, preponderantemente *Escherichia coli* y especies de *Klebsiella*, y en menor grado organismos gram positivo como *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus B hemolítico del grupo A*. Además, las condiciones patológicas más observadas fueron procesos bronconeumónicos, bacteremia, infecciones del tracto urinario, y en menor grado infecciones de piel, mucosas y tejidos blandos. En lo que respecta al protocolo de terapia empírica propuesto en el presente estudio, se obtuvo una respuesta bastante satisfactoria, siendo la tasa de respuesta adecuada de un 97o/o. Esta alta tasa de respuesta consideramos se debe a que los antibióticos que incluye cubren el espectro de los gérmenes más observados, y presenta la ventaja adicional de su fácil accesibilidad en nuestro medio hospitalario. Por todo ello consideramos que nuestro protocolo de manejo es bastante adecuado para el tratamiento de los episodios febriles en el paciente con enfermedad linfoproliferativa y neutropenia en nuestro medio.

## DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

Los procesos linfoproliferativos, y específicamente Leucemias y Linfomas, constituyen enfermedades de importancia, las cuales afectan año con año a un buen número de pacientes de ambos sexos tanto en edad pediátrica como adultos. Estas condiciones, conllevan la existencia de toda una serie de problemas tanto en relación al establecimiento del diagnóstico, como la terapéutica más adecuada a emplearse.

Dentro del curso clínico de estas condiciones patológicas, es frecuente el apareamiento de episodios febriles, los que suelen constituir signo de infección severa lo que se traduce, para este grupo de pacientes con inmunidad comprometida tanto como resultado de la misma enfermedad maligna como la terapéutica, en uno de los principales factores que condicionan la morbi-mortalidad y el pronóstico de los mismos.

El presente trabajo estuvo destinado al estudio de estos episodios febriles, a fin de establecer su etiología, los sitios que con mayor frecuencia estén afectados por el proceso causal de la fiebre, así como la respuesta al protocolo de antibioticoterapia diseñado para el efecto. Para su realización se investigaron todos los episodios febriles que se presentaron en pacientes con procesos linfoproliferativos y granulocitopenia, quienes fueron atendidos por la Unidad de Hematología en los Departamentos de Medicina Interna y Pediatría del Hospital Roosevelt, durante el período comprendido entre el 1o. de Octubre de 1983 y el 31 de Marzo de 1984.

Consideramos éste estudio importante, dado que hasta el momento no se cuenta con otros trabajos de carácter prospectivo en relación al problema, y el manejo de estos pacientes con procesos infecciosos, ha venido constituyendo uno de los problemas más serios y difíciles de resolver, dentro del manejo general del paciente con enfermedad linfoproliferativa.

## JUSTIFICACION

Las Leucemias y Linfomas, procesos que suelen observarse con relativa frecuencia, constituyendo la sexta categoría de malignidad observada en adultos, y el primer lugar dentro de las que afectan a la población infantil. Pese a los avances hasta ahora alcanzados, las enfermedades neoplásicas siguen constituyendo un buen número de los problemas que el médico tiene que afrontar día con día; tanto en relación al diagnóstico como al manejo, en especial si se considera la tendencia de estas enfermedades a ir en aumento.

Dentro del curso clínico de las enfermedades neoplásicas, y específicamente del paciente con Leucemia y Linfoma suele ser frecuente la ocurrencia de episodios febriles, los que en su mayor porcentaje son signo de severa infección sobre todo cuando concomitantemente a la condición patológica de base, el paciente presenta defectos sobreagregados en sus sistemas inmunitarios. En éste caso, como es de suponer, la infección viene a constituirse en una de las principales causas de morbi-mortalidad en éste grupo de pacientes.

Siendo la ocurrencia de episodios infecciosos de tanta significación en el pronóstico de pacientes con enfermedades malignas, consideramos de suma importancia, realizar estudios en nuestro medio que conlleven al mejor conocimiento de su etiología, así como a determinar las conductas terapéuticas más adecuadas, puesto que si bien esto ya ha sido establecido en otros países, los gérmenes causantes de infección, así como su respuesta a los diferentes agentes usados en la terapéutica, puede variar de una latitud a otra, e incluso dentro de las diferentes instituciones en una misma localidad. Por lo anteriormente expuesto, consideramos la realización del presente estudio de carácter prospectivo el que fué realizado dentro de un período de 6 meses, con pacientes con procesos linfoproliferativos, neutropénicos y quienes concomitantemente presentaron episodios febriles. En estos pacientes se hicieron esfuerzos encaminados a establecer los aspectos que a continuación

enumeramos: la etiología infecciosa de los episodios febriles, el sitio probable de localización de la infección, así como la respuesta al protocolo de terapéutica diseñado para el efecto.

## OBJETIVOS

### General:

Investigar los gérmenes que con mayor frecuencia son responsables de procesos infecciosos en pacientes con enfermedades linfoproliferativas e inmunosuprimidos; y a la vez la conducta terapéutica más efectiva, tanto en pacientes adultos como pediátricos, que son atendidos en la Unidad de Hematología, en los Departamentos de Medicina Interna y Pediatría del Hospital Roosevelt, durante los meses de Octubre de 1983 a Marzo de 1984.

### Específico:

Establecer los resultados del Protocolo de Antibióticoterapia establecido, para el manejo de pacientes neutropénicos, con procesos linfoproliferativos durante los episodios infecciosos.

## MATERIAL Y METODOS

El presente estudio se realizó tomando el 100o/o de los episodios febriles que se presentaron en pacientes con procesos linfoproliferativos (Leucemias y Linfomas), quienes concomitantemente presentaron granulocitopenia, durante el período comprendido entre el 1o. de Octubre de 1983 al 31 de Marzo de 1984; los que fueron atendidos por la Unidad de Hematología en los Departamentos de Medicina Interna y Pediatría del Hospital Roosevelt. Del total de episodios febriles observados, fueron descartados aquellos claramente atribuibles a la administración de drogas o productos sanguíneos.

Se consideró como episodio febril la presencia de 38.5 grados centígrados de temperatura oral en al menos 2 ocasiones separadas en un período de 12 horas, y se consideró como granulocitopenia a un recuento absoluto de neutrófilos de 1000-microlitro o menor.

Una vez seleccionados los pacientes de la forma anteriormente descrita, se procedió de acuerdo a un protocolo previamente establecido específicamente para la realización del estudio, y con el fin de estandarizar el manejo de los mismos. El mencionado protocolo, fué realizado con la asesoría de la Unidad de Hematología y la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, y es el que a continuación incluimos:

### Protoco de Manejo de Pacientes con Procesos Linfoproliferativos:

En cada paciente neutropénico que presentó fiebre, se procedió de la siguiente forma:

- 1- Historia y Examen físico completos
- 2- Exámenes iniciales  
citología hemática

creatinina, nitrógeno de urea, glicemia  
análisis de orina  
análisis de heces  
Rx de tórax

3- Cultivos

sangre, médula ósea, orina, heces,  
líquido cefalorraquídeo y secreciones si aplicable.

4- Se inició tratamiento con:

Penicilina Cristalina a dosis de 300,000 U/kg/día  
dividido en 6 dosis por vía endovenosa  
más  
Sisomicina a dosis de 1 mg./kg/día, dividido en tres  
dosis por vía endovenosa.

Este tratamiento se continuó durante un período máximo de  
96 horas después del cual se procedió de la siguiente forma:

5.1 En caso de respuesta definida como:

- a) disminución de la fiebre a menos de 37.5 grados centígrados.
- b) mejoría clínica, y
- c) aumento en el conteo de PMN, mínimo por arriba de 500.

Se completaron 7 días de tratamiento, hasta 48 horas después  
de estar afebril y con conteos de PMN por arriba de  
500/microlitro.

5.2 En ausencia de respuesta a la terapéutica, se consideraron las  
siguientes situaciones:

5.2.1 Terapia no adecuada pero con cultivos positivos en  
cuyo caso se adecuó la terapéutica de acuerdo al  
germen y a las pruebas de susceptibilidad.

5.2.2 Si cultivos negativos y paciente persistentemente febril  
y neutropénico, se procedió así:

- se suspendió el tratamiento establecido
- se realizó nuevo hemo y urocultivo

se inició tratamiento con:

Cefalotina a 75 mg/kg/día dividido en 6 dosis  
por vía endovenosa.

Amikacina a 15 mg/kg/día dividido en 2 dosis  
por la misma vía-

Como en la fase anterior, se esperó un período máximo de 96  
horas, en caso de respuesta se procedió como anteriormente, pero en  
ausencia de respuesta y cultivos positivos se suspendió el tratamiento  
y se adecuó a los patrones de susceptibilidad obtenidos.

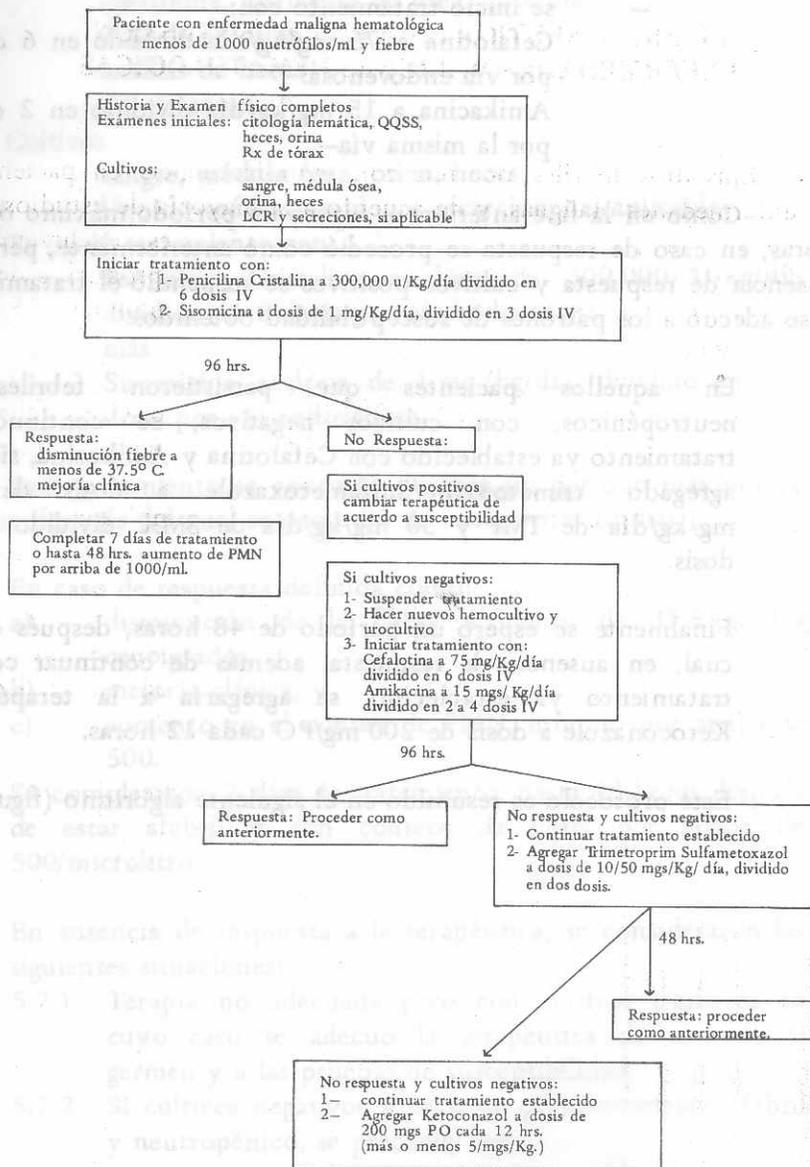
6- En aquellos pacientes que persistieron febriles y  
neutropénicos, con cultivos negativos, se continuó el  
tratamiento ya establecido con Cefalotina y Amikacina, siendo  
agregado trimetoprim/Sulfametoxazole a dosis de 10  
mg/kg/día de TMP y 50 mg/kg/día de SMX, dividido en 2  
dosis.

6- Finalmente se esperó un período de 48 horas, después de lo  
cual, en ausencia de respuesta, además de continuar con el  
tratamiento ya establecido, se agregaría a la terapéutica  
Ketoconazole a dosis de 200 mg/PO cada 12 horas.

Este protocolo es resumido en el siguiente algoritmo (figura 1)



**PROTOCOLO DE MANEJO DE PACIENTES NEUPROPENICOS  
CON PROCESOS LINFOPROLIFERATIVOS**



NOTA: Cada uno de estos pacientes deberán tener control de QQS y recuento leucocitario cada 72 hrs., así como hoja de seguimiento diseñada para el efecto.

**REVISION BIBLIOGRAFICA**

**FIEBRE Y NEUTROPENIA EN PACIENTES CON  
ENFERMEDADES MALIGNAS HEMATOLOGICAS**

Episodios febriles ocurren con gran frecuencia en pacientes con enfermedades malignas, y de acuerdo a la mayoría de estudios, se estima que el porcentaje total de episodios febriles, excluyendo aquéllos atribuibles a la administración de drogas o productos de la sangre, fiebre es un signo que implica infección severa en un 64 a 78 o/o de los paciente con malignidades. (11).

Por otra parte, está bien demostrado que episodios febriles ocurren más comúnmente en pacientes con malignidades, quienes presentan granulocitopenia concomitantemente; ya sea como resultado de la enfermedad maligna como por la quimioterapia empleada.

**FACTORES PREDISPONENTES DE INFECCION:**

Varios factores predisponentes han sido considerados, en relación a los episodios infecciosos en pacientes con malignidades. (Table No. 1).

El primer defecto, inmunosupresión, está determinado tanto por la enfermedad maligna, como por la radiación y la quimioterapia. Varias enfermedades han sido asociadas con defectos de inmunidad celular, lo que es responsable del pobre reconocimiento de antígenos, dañando la movilización de linfocitos, macrófagos, interferón y liberación de factor de transferencia. Estas enfermedades incluyen leucemia aguda, linfoma, mieloma múltiple y estados de inmunodeficiencia primaria. El funcionamiento de los neutrófilos es afectado no sólo por la enfermedad, sino también por la quimioterapia agresiva empleada en el tratamiento. Esto ha sido plenamente demostrado en estudios previos, donde los episodios febriles secundarios a procesos infecciosos se han presentado con mayor frecuencia en aquellos

pacientes en donde quimioterapia ha sido iniciada, en relación a los pacientes no tratados (7). Corticosteroides y Alcaloides de la Vinca Modifican la función de los neutrófilos (7). Los corticosteroides se ha observado que impiden la migración de los neutrófilos a sitios extravasculares de inflamación y dificultan la muerte intracelular de las bacterias. La Vinblastina causa una pequeña pero significativa disminución en la muerte intracelular del *Staphylococcus aureus* opsonizado, e inhibe el aumento en el consumo del oxígeno que normalmente acompaña a la fagocitosis.

De este modo se ha establecido que ambos alteran la función de neutrófilos, lo que contribuye al incremento de riesgo de infecciones bacterianas, después de iniciada la quimioterapia.

Malnutrición, una secuela constante de enfermedades malignas, resulta tanto en daño de inmunidad humoral como celular, esplenectomía, ocasionalmente realizada en pacientes con linfoma o leucemia, induce una gran disminución en la fagocitosis reticuloendotelial.

Finalmente manipulaciones quirúrgicas, instrumentación y quimioterapia contra el cáncer, suelen alterar la integridad de defensas mucociliares, convirtiéndose en puertas de entrada para organismos infecciosos.

## TABLA No. 1

### Factores predisponentes de infección en pacientes con malignidades

#### Inmunosupresión:

Inmunidad Celular (Función de linfocitos)

Inmunidad Humoral (inmunoglobulinas, complemento)

Neutropenia

Malnutrición

Esplenectomía

Cirugía

Cuerpos Extraños (catéteres, etc.)

Reacciones adversas a drogas.

### INFECCIONES EN PACIENTES CON LEUCEMIAS:

Con base en estudios previos, se ha logrado establecer el tipo de infecciones que más frecuentemente se presentan en pacientes con leucemia, siendo éstas: infecciones bacterianas, infecciones diseminadas, neumonía e infecciones de tejidos blandos (11). Las causas más comunes de bacteremia y fungemia son *Escherichia coli*, *Pseudomonas auruginosa*, especies de *Klebsiella* y *Cándida*.

Infecciones diseminadas por hongos son causadas principalmente por *Aspergillus* y especies de *Cándida*. Neumonía en estos pacientes es causada por bacilos gram negativo y hongos, particularmente *Aspergillus*.

Las infecciones de tejidos blandos como celulitis, son predominantemente bacterianas.

Las infecciones virales son poco comunes en pacientes con leucemia, pero pueden llegar a ser incluso fatales si ocurre diseminación. Son de particular importancia las infecciones causadas por *Herpes* (simplex o zoster), que pueden causar infección localizada o diseminada en pacientes con leucemia. *Herpes simplex* causa lesiones orales o

genitales en el huésped normal, las que pueden también ocurrir en el huésped comprometido. Sin embargo, infecciones diseminadas suelen ser serias y frecuentemente fatales. *Herpes zoster* (varicella zoster) puede ser causa de severa enfermedad diseminada en el huésped inmunosuprimido.

La etiología de los procesos infecciosos en pacientes leucémicos sobre todo niños y adolescentes, ha sido estudiada durante la evolución clínica de la leucemia linfoblástica aguda, tomando en cuenta para ello tres etapas de la misma: 1- fase de inducción, 2- mantenimiento de la remisión, y 3- recaída de la médula ósea.

La tendencia observada ha sido de un mayor número de infecciones bacterianas, las que se presentan durante la fase de inducción, y generalmente debidas a cocos gram positivo, así como organismos gram negativo.

Durante la remisión hematológica, se ha observado preponderantemente infecciones virales; en relación a las infecciones bacterianas con *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*, la causa más frecuente de infección y de mortalidad sobre todo en lo que a niños y adolescentes se refiere. Esto es similar a lo observado en niños y adolescentes normales.

Finalmente durante la recaída de la médula ósea, bacterias y virus han sido igualmente relacionados con los episodios infecciosos, siendo las bacterias aisladas con mayor frecuencia gram negativo, preponderantemente *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* (7 y 10).

#### INFECCIONES EN PACIENTES CON LINFOMAS:

Pacientes con Enfermedad de Hodking y linfoma no Hodking, son susceptibles a la infección, por la destrucción de la médula ósea secundaria a la quimioterapia, adquiriendo infecciones bacterianas con *Staphylococcus aureus* y bacilos gram negativo predominantemente. Adicionalmente se ha observado en este grupo de pacientes que infec-

ciones virales generalmente infección localizada o diseminada por *Varicella zoster* suelen ser comunes.

Finalmente debido a la disminución de la inmunidad celular en estos pacientes, diseminación de la Tuberculosis e infecciones con parásitos intracelulares como *Listeria monocytogenes*, puede incluso ser anticipada. Además hay que recordar que esplenectomía es realizada en muchos de los pacientes con linfoma, constituyendo un factor predisponente para severas infecciones neumocócicas.

#### RELACION ENTRE CONTEO ABSOLUTO DE NEUTROFILOS E INFECCION:

En repetidos estudios se ha establecido la relación existente entre el conteo absoluto de neutrófilos y la ocurrencia de bacteremia, demostrándose que el riesgo de bacteremia a un nivel particular de Conteo Absoluto de Neutrófilos (ANC) es relativamente constante hasta que el ANC es de 1000/microlitro, e igualmente se ha observado una disminución absoluta en la incidencia de fiebre y bacteremia al presentarse un incremento en el ANC (7).

Concomitantemente, la ocurrencia de bacteremia a un nivel dado de granulocitopenia, es considerablemente mayor en pacientes en quienes se ha iniciado quimioterapia de inducción, al compararlos con los pacientes no tratados.

Se estima que todo episodio febril (38.5 grados centígrados oral) que no es inducido por drogas o productos de la sangre, es un signo que implica infección severa en aproximadamente 64 a 78 o/o de los pacientes con malignidades y neutropenia (menos de 1000 PMN microlitro). Otros signos comunes de infección usualmente frecuentes en el huésped normal, como eritema, reblandecimiento, y presencia de pus, pueden estar disminuidos o ausentes en estos pacientes, por estar suprimida la respuesta inflamatoria por falta de neutrófilos.

Elevada temperatura puede ser debida a cualquier infección,

malignidad subyacente, o bien reacción alérgica a drogas o productos de la sangre. Sin embargo, fiebre durante granulocitopenia parece ser debida a infección hasta en un 64 a 78 o/o de los casos (7). Además la duración y apareamiento de la fiebre es directamente proporcional al grado de granulocitopenia, siendo más prolongada en severa neutropenia de menos de 100/microlitro. Esto con frecuencia sugiere qué infección es una causa de fiebre, aun cuando esto no pueda ser documentado. Evidencia de esta noción es soportada en el hecho que gran número de estos pacientes, con fiebre de origen indeterminado, responden bien a la terapia antibacteriana.

### POSIBLES ETIOLOGIAS DEL PROCESO FEBRIL:

Infecciones bacterianas y fúngicas constituyen la causa más frecuente de fiebre en el paciente neutropénico y con malignidades (tabla No. 2).

Estas infecciones pueden ocurrir en casi cualquier sitio y pueden ser causadas por cualquier organismo. Sin embargo, ciertos sitios de infección son más comunes que otros (éstos son enumerados en la tabla No. 3, junto con la patogénesis más común).

Además debe ser notado que la patogénesis común en el huésped normal, tal como *Streptococcus* y *Haemophilus*, suele ser muy poco común en estos pacientes (huéspedes inmunocomprometidos).

Por otra parte, suele ser frustrante intentar llegar a un diagnóstico, por varios factores. Una pobre respuesta inflamatoria, impide el desarrollo de signos y síntomas usuales de infección. Esto es especialmente cierto en pacientes con neutropenia profunda (menos de 100 PMN por microlitro). Finalmente, infecciones concurrentes y subsiguientes con diferentes organismos; son comunes (11). Por ejemplo: pacientes inicialmente tratados por una neumonía, pueden desarrollar un nuevo infiltrado pulmonar, con fiebre persistente, teniéndose en esta difícil situación que obtener el diagnóstico incluso por medio de técnicas invasivas.

### TERAPIA EMPIRICA:

Todo lo hasta ahora expuesto, sugiere que pacientes febriles con un conteo absoluto de neutrófilos de 1000/microlitro o menor, tienen un riesgo significativo de presentar infecciones bacterianas, sobre todo si la quimioterapia ha sido iniciada. Por ello, estos pacientes deben recibir terapia antibiótica empírica, después que ha sido completada una evaluación apropiada de la causa de la fiebre (11).

El antibiótico(s) a usarse debe ser bactericida y agente activo para la mayoría de organismos ofensores, deben administrarse por vía endovenosa, porque: 1- la absorción oral puede ser irregular en pacientes en malas condiciones, y 2- los pacientes neutropénicos son a menudo también trombocitopénicos, con el consiguiente peligro de administración intramuscular. Además pacientes quienes están en shock séptico, tienen comprometido el flujo de sangre periférica lo que disminuye la absorción de la droga administrada por vía oral o intramuscular.

### DROGA UNICA VRS TERAPIA COMBINADA:

Al planificar terapia empírica, un solo antibiótico con un amplio espectro, es deseable pero aún no ampliamente disponible, (11), y la terapia debe ser iniciada con dos antibióticos (Tabla No. 4).

Las combinaciones más frecuentemente usadas, son las que incluyen una Cefalosporina y un Aminoglucósido que amplía el espectro del B lactámico, o más recientemente Trimetoprim-Sulfametoxazole (Co-trimoxazole).

Combinaciones tanto de 2 drogas como 3 drogas parecen ser de igual eficacia, con cerca de 70 a 75 o/o de respuesta satisfactoria en infecciones documentadas. Dos drogas parecen ser tan efectivas como tres drogas cuando la combinación es sinérgica contra el posible organismo (17). Hay algunas diferencias en la toxicidad entre las combinaciones estudiadas; por ejemplo: cuando un aminoglucósido es

combinado con cefalotina, es observada una mayor incidencia de nefrotoxicidad, pero cuando cefalotina es reemplazada por una nueva cefalosporina como cefazoline, cefamandole o cefoxitin, la incidencia de nefrotoxicidad no aumenta sobre el uso de un aminoglucósido solo (11).

No es recomendable el uso de un solo agente para la terapia empírica, por varias razones. Incluso cuando un aminoglucósido sea un agente activo para organismos gram negativo como *Pseudomonas* o *Klebsiella* in vitro, es a menudo no bactericida in vivo.

La pregunta de si las combinaciones presentadas en la tabla número 4 debería adecuarse al control de estafilococo, ya ha sido propuesta. A pesar de la ausencia de Penicilina penicilinas-resistente en estos regímenes empíricos, la respuesta de infecciones estafilocócicas a aminoglucósidos más penicilina antipseudomona, es equivalente a los regímenes que incluyen una cefalosporina (11). Además, combinaciones de aminoglucósidos más carbenicilina o ticarcilina, son agentes sinérgicos in vitro a *S. aureus* (11).

La duración apropiada de la terapia antibiótica cuando la fuente infecciosa no ha sido identificada, es desconocida. Algunos autores han estudiado los efectos de continuar o discontinuar la terapia antibiótica cuatro días después, en un pequeño número de pacientes neutropénicos con presumible infección, quienes tuvieron respuesta a la terapia empírica (16). Varios pacientes murieron de infección en este grupo, considerándose por lo tanto no adecuado discontinuar la terapia tan prematuramente, puesto que incluso la capacidad de diagnosticar la infección es la misma en todo caso, cuando la terapia continúa. Esto es reforzado por los resultados de algunos estudios recientemente publicados, en los que antibióticos fueron continuados o discontinuados en pacientes persistentemente neutropénicos, después de 7 días de terapia, en que los pacientes se habían hecho afebriles (15). Pacientes quienes continuaron recibiendo terapia hasta que su conteo de PMN fue mayor de 500/microlitro, no tuvieron secuelas infecciosas. Sin embargo, 40 o/o de los pacientes que discontinuaron terapia,

tuvieron secuelas infecciosas en menos de 2 días.

Estos datos sugieren qué terapia antibiótica debe ser continuada en el grupo de pacientes quienes responden a la terapia entibiótica, aún si cultivos son negativos, hasta que se ha obtenido recuperación de la médula ósea y estimaciones de PMN de 500/microlitro o más han ocurrido (7).

Debe enfatizarse además, que la búsqueda de la etiología infecciosa debe continuarse durante este tiempo en que la terapia antibiótica empírica es continuada.

## TERAPIA ESPECIFICA EN EL PACIENTE NEUTROPENICO:

### A) INFECCION BACTERIANA:

Cuando un organismo ha sido identificado, es importante establecer si la terapia combinada debe ser continuada, o si el tratamiento debe ser diseñado utilizando un solo antibiótico bactericida.

Aun cuando la terapia sinérgica combinada es la norma de práctica, recientes estudios utilizando un solo agente en la terapia como: Sisomicina (11) o Amikacina (11), dados por infusión continua, han producido resultados similares a otros ensayos usando terapia combinada. Existen algunas evidencias del potencial uso de agentes solos. Bodey (1) reportó una tasa de respuesta para carbenicilina y una cefalosporina independientemente equivalente a la combinación, aún en infecciones resistentes a las cefalosporinas. Issel y colaboradores usaron tobramicina en infusión continua con carbenicilina, demostrando resultados en donde no hay diferencia si el organismo tratado fue sensible a una o ambas drogas, indicando la importancia de concentraciones séricas adecuadas de aminoglucósidos (8). Por tanto no ha sido irrazonable la sugerencia que terapia antibiótica puede darse con un solo agente, una vez un organismo etiológico ha sido identificado. Sin embargo, se hacen necesarios más estudios, para confirmar estas impresiones.

TABLA No. 2

Etiología de las infecciones en pacientes con malignidades

ENFERMEDAD	ORGANISMOS
Enfermedades Mieloproliferativas (leucemia aguda, mieloma)	Bacilos gram negativo Cocos gram positivo Hongos (leucemia) Virus
Leucemia linfoblástica crónica linfomas	Tuberculosis Salmonella Listeria Virus
Neutropenia	Bacilos gram negativo Hongos

TABLA No. 3

Sitios y etiología de la infección en pacientes neutropénicos con malignidades

INFECCION	ORGANISMOS
Faringitis Esofagitis	<i>Cándida albicans</i> Bacilos gram negativo <i>Klebsiella</i> , <i>Pseudomonas</i> <i>E. coli</i> <i>Herpes simplex</i>
Tracto Respiratorio	Bacilos gram negativo <i>Staphylococcus aureus</i> Hongos
Piel y Tejidos blandos	<i>Staphylococcus aureus</i> Bacilos gram negativo
Región perianal	Bacilos gram negativo <i>Bacteroides fragilis</i> Otros anaerobios
Septicemia	Bacilos gram negativo <i>Staphylococcus aureus</i>

TABLA No. 4

REGIMENES DE TERAPIA EMPIRICA

AGENTE	DOSIS	COMENTARIO
Gentamicina o tobramicina o Amikacina	5-6 mg/kg/día   15-20 mg/kg/día	Agentes igualmente efectivos para organismos sensibles, pero tobramicina ha tenido menor potencial de nefrototoxicidad. Debe ser reservada para infecciones documentadas resistentes a gentamicina o emplearse en terapia empírica en instituciones donde la resistencia primaria a gentamicina o tobramicina es alta (mayor de 10 a 15 o/o)
Más Carbenicilina o Ticarcilina	400-500 mg/kg/día  300 mg/kg/día	Agentes igualmente efectivos contra organismos sensibles. Cuanto grandes dosis son requeridas, ticarcilina debería de reservarse para aquellos pacientes que no toleran el contenido de sodio de carbenicilina.
o Cefazolina o Cefamendole o Cefoxitin	50-75 mg/kg/día  100-150 mg/kg/día  100-150 mg/kg/día	Combinado con un aminoglucósido no ha sido demostrado que sea más nefrotóxico. No reportado en ensayos clínicos en este caso, pero podría ser eficaz, nefrototoxicidad potencial no se conoce. Agente menos activo para <i>Staphylococcus aureus</i> .

Tomado de:  
Manual of Oncology Therapeutics  
Infection in cancer patients:  
Management and prevention  
Lasley K.S. et al Mosby.

TABLA No. 5

TERAPIA ANTIBIOTICA ESPECIFICA

TIPO DE ORGANISMO	ANTIBIOTICO	DOSIS DIARIA	COMENTARIOS
Organismos gram positivo:			
<i>Staphylococcus aureus</i>	Nafcilina o Cefazolin	100-150 mg/kg  50-75 mg/kg	Menos tóxica que Meticilina Bactericida Bactericida

TIPO DE ORGANISMO	ANTIBIOTICO	DOSIS DIARIA	COMENTARIOS
<i>Streptococcus fecalis</i>	o Vancomicina	20 mg/kg	Bactericida Bactericida sólo en combinación con AG.
	Penicilina G	200,000 U/kg	
	o Ampicilina	100-150 mg/kg	No usual en infección en pacientes neutropénicos.
	o Vancomicina más	20 mg/kg	
	Gentamicina	4-5 mg/kg	
<i>Listeria monocytógenes</i>	o Netilmicina	6-8 mg/kg	Infección del tracto urinario no responde bien a solo penicilina.
	Ampicilina más	100-150 mg/kg	
	Gentamicina	5-6 mg/kg	Una penicilina sola puede ser sólo bacteriostática.
	o tobramicina		
	o Cloranfenicol	30-50 mg/kg	
Organismos gram negativo:			
<i>Escherichia coli</i> <i>Proteus mirabilis</i>	Ampicilina	100-150 mg/kg	Poca evidencia que combinación de antibióticos sea más efectiva o lo mejor; son bactericidas.
	o Cefazolin	50-75 mg/kg	
	o Cefamandole	100-150 mg/kg	
	o Cefoxitin		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cefazolin	50-75 mg/kg	Combinaciones sinérgicas pueden ser más efectivas pero se carece de fuertes evidencias; pueden ser nefrotóxicas.
	o más		
	Gentamicina	5-6 mg/kg	
	o tobramicina		
	o Amikacina	15-20 mg/kg	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Gentamicina	5-6 mg/kg	Combinación sinérgica es más efectiva, la elección depende de la susceptibilidad.
	o Tobramicina		
	o Amikacina más		
	Carbenicilina	400-500 mg/kg	
	o Ticarcilina	300 mg/kg	
<i>Proteus vulgaris</i> <i>P. mirabilis</i> <i>M. morgani</i>	Gentamicina	5-6 mg/kg	Poca evidencia de que combinaciones sinérgicas sean más efectivas, al elegir
	o Tobramicina		

TIPO DE ORGANISMO	ANTIBIOTICO	DOSIS DIARIA	COMENTARIOS
<i>P. rettgerii</i>	o		deben de ser bactericidas.
	Amikacina	15-20 mg/kg	
Especies de <i>Enterobacteriaceae</i>	o Cefamendole	100-150 mg/kg	
	o Cefoxitin		
	Gentamicina	5-6 mg/kg	
	o Tobramicina		
	o Amikacina	15-20 mg/kg	
<i>Bacteroides fragilis</i>	o Cefamendole	100-150 mg/kg	Metronidazole es administrado parenteralmente, clindamicina puede ser sólo bacteriostático.
	Carbenicilina	400-500 mg/kg	
	o Ticarcilina		
	o Metronidazole	25-30 mg/kg	
	o Clindamicina	30-40 mg/kg.	

Tomado de:  
Manual of Oncology Therapeutics  
Infection in cancer patients  
Management and prevention  
Lasley K. S. et al. Mosby.

Terapia antibiótica específica (Tabla No. 5) puede diferir entre instituciones porque difieren los patrones de susceptibilidad, pero gentamicina, tobramicina o amikacina deben proporcionarse por su gran espectro contra gérmenes gram negativo. Gentamicina y tobramicina deben usarse en dosis de 5 a 6 mg/kg/día, preferiblemente en infusión continua.

Carbenicilina o ticarcilina deben usarse en dosis diarias de 450 a 500 mgs/kg y 300 mgs/kg respectivamente. Ambas brindan adecuada terapia para la mayoría de organismos gram negativo, con excepción de *Klebsiella*.

Las cefalosporinas (cefalotina, cephapirina o cefazolina),

brindan un adecuado tratamiento para infecciones causadas por *E. coli*, *Proteus mirabilis*, y algunas especies de *Klebsiella*. Las nuevas cefalosporinas, cefamandole, o cefoxitin, han ampliado su espectro de actividad y son efectivas en las infecciones arriba mencionadas, más otras causadas por especies de *Providencia*, *Morganella*, *Enterobacter* y algunas cepas de *Serratia marcesces*. Estas nuevas drogas son además bactericidas como únicos agentes.

En contraste, cloranfenicol y tetraciclina no son agentes apropiados para el tratamiento de infecciones por bacilos aerobios gram negativo, porque éstos no son bactericidas ni sinérgicos con otros antibióticos. Finalmente Trimetoprim-Sulfametoxazole como una combinación fija, ha sido utilizada en los pacientes neutropénicos infectados y ha sido de gran eficacia en serias infecciones por microorganismos gram negativo (11). Las dosis adecuadas de TMP son de 10 mg/kg con 50 mg/kg de SMX, divididos en 2 a 3 dosis diariamente.

## B) INFECCIONES FUNGICAS:

Como se mencionó antes, las infecciones fúngicas más frecuentemente encontradas en estos casos son debidas a *Cándida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, especies de *Aspergillus* y *Phycomycetos*. Hay dos criterios relativos para el diagnóstico de infección fúngica invasiva:

1- la demostración de estos hongos en tejidos viables y 2- cultivos positivos de líquido cefalo-raquídeo u otros líquidos del cuerpo (excluyendo sangre y orina) donde los hongos nunca están normalmente presentes.

El tratamiento específico para la infección fúngica depende de la severidad de la enfermedad, del organismo involucrado y del sitio de la infección. De acuerdo a ello se utiliza Nistatina tópica para candidiasis mucocutánea o bien anfotericina B endovenosa para enfermedad fúngica invasiva. Una alternativa podría ser el uso de ketoconazole un derivado imidazolídico, que se ha demostrado es altamente efectivo en

el tratamiento de micosis superficiales, incluyendo candidiasis crónica mucocutánea; y efectivo en un buen número de micosis profundas.

## PRINCIPIOS GENERALES DE LA TERAPIA CON ANFOTERICINA B:

En pacientes críticamente enfermos, la dosis de Anfotericina B, debe ser aumentada a 0.25 mgs/kg durante las primeras 24 a 36 horas después de administrar una dosis de prueba de 1 mg. Posteriormente la dosis puede ser incrementada de 0.5 a 0.75 mgs/kg durante varios días hasta ser tolerado. El incremento gradual de la dosis ayuda a minimizar sus efectos secundarios y disminuye la incidencia de severa nefrotoxicidad producida por la droga.

Infección fúngica en el Sistema Nervioso Central, generalmente requiere administración intratecal o intraventricular de anfotericina B (0.1 a 0.5 mg/día). La dosis diaria endovenosa de 0.5 a 0.75 mgs/kg es continuada hasta que el paciente ha mejorado y se ha completado la dosis establecida.

## KETOCONAZOLE:

Esta droga, se ha establecido que es altamente efectiva para el tratamiento de micosis superficiales, incluyendo candidiasis crónica mucocutánea. De las micosis profundas, la droga ha sido efectiva en Coccidioidomycosis e Histoplasmosis y es moderadamente efectiva en el tratamiento de Chromomycosis y Aspergilosis. Datos preliminares sugieren que es eficaz para el tratamiento de infecciones sistémicas causadas por *Cándida*, *Cryptococcus*, *Sporotrix* y *Blastomyces*, e infecciones debidas a especies de *Alternaria* (19). La duración del tratamiento varía dependiendo del tipo de infección, germen y sitio; la dosis diaria generalmente es de 200 a 400 mgs. No observándose mejores tasas de respuesta al incrementar la dosis.

Por otra parte, la respuesta del Ketoconazole parece ser independiente de la respuesta a otras drogas antifúngicas. Datos

preliminares de algunos estudios utilizando la droga en pacientes con malignidades, indican que Ketoconazole es adecuado para prevenir infecciones micóticas en pacientes con cáncer, y que reduce la colonización del tracto gastrointestinal. La droga fue bien tolerada en estos pacientes y anomalías hematológicas o en índices bioquímicos no fueron observadas (19).

### CANDIDIASIS:

Candidiasis orofaríngea es una de las infecciones fúngicas más comunes en pacientes cancerosos y que suele provocar una inadecuada nutrición, por las molestias que produce. La infección local, usualmente responde a la aplicación tópica de agentes antifúngicos, como Nistatina, Miconazole o Clotrimazole. Estos agentes son aplicados generalmente entre 3 y 6 veces al día, siendo las dosis de Nistatina entre 500,000 y 1,000,000 U cada 3 a 6 horas para mayor efectividad.

Candidiasis local puede invadir uno o varios órganos después de diseminación hematogena, involucrando tejidos orofaríngeos así como esófago, siendo en este caso necesaria la administración de anfotericina B.

Candidiasis sistémica es frecuentemente sospechada pero no diagnosticada en pacientes con cáncer. El tratamiento requiere anfotericina B, sola o en combinación con flucytosina. *Cándida* es especialmente susceptible a anfotericina B y altas dosis son innecesarias. La duración del tratamiento o la dosis total de tratamiento para candidiasis diseminada no se conocen.

Ketoconazole ha sido empleado últimamente tanto en el tratamiento de candidiasis superficiales como candidiasis diseminada, obteniéndose adecuados resultados (19).

### CRYPTOCOCOSIS:

Infección diseminada por *Cryptococcus* puede ocurrir en el

huésped normal así como en el inmunosuprimido. Pacientes con cáncer quienes desarrollan esta enfermedad son generalmente aquéllos con linfoma o LLA; suelen desarrollar especialmente meningitis por cryptococo, la cual es curada en sólo 50 a 60 o/o de los casos, con anfotericina B, por vía endovenosa más flucytosina oral en dosis de 150 mg/kg/día. Esta infección responde más rápidamente a la combinación y la duración del tratamiento por lo general es corta.

### ASPERGILLOSIS:

Infecciones por *Aspergillus* son generalmente diseminadas e involucran el tracto respiratorio. La presentación clínica de *aspergillus* es frecuentemente ambigua; la infección puede manifestarse como BNM, absceso pulmonar o empiema, siendo necesarios procedimientos invasivos para el diagnóstico. Anfotericina B endovenosa, es la norma para la infección invasiva, sin embargo, el organismo es relativamente resistente in vitro y la tasa de respuesta es sólo de 20 a 30 o/o. Flucytosina y Miconazole, son de poco valor.

La duración de la terapia con anfotericina B no se conoce, pero la dosis total, es de 1.5 a 2 gramos.

### MUCORMYCOSIS (PHYCOMICOSIS):

Esta infección que primariamente involucra la cabeza y cuello, y se extiende a los senos, especialmente en pacientes con Diabetes Mellitus, como en la Aspergillosis, el tratamiento de ésta enfermedad es difícil porque el organismo es relativamente no susceptible a anfotericina B, y es completamente resistente a flucytosine. Miconazole no ha sido reportado en esta enfermedad.

### HISTOPLASMOSIS:

Histoplasmosis diseminada ocurre en el huésped inmunosuprimido, predominantemente en pacientes con enfermedad de Hodgking y Leucemia Linfoblástica Aguda y Crónica. Los pulmones y órganos

reticuloendoteliales son involucrados primariamente. La respuesta a la terapia con anfotericina B es buena, si el diagnóstico es hecho tempranamente y tratamiento es administrado (menos de 1 gramo dosis total). Flucytosine tiene poca o no actividad, y miconazole no ha sido reportado. Ketoconazole ha demostrado ser una droga eficaz para el tratamiento de micosis profundas y específicamente histoplasmosis (19).

### C) INFECCIONES MISCELANEAS:

#### NOCARDIOSIS:

La infección con este microorganismo, ha sido asociada con desórdenes inmunológicos intrínsecos, y terapia con esteroides. Los principales sitios de infección son los pulmones, cerebro y piel, en donde los organismos tienden a formar abscesos. El diagnóstico se hace por cultivo de los organismos de tejidos apropiados o fluidos, o por identificación morfológica en secciones de tejido. El Miscelio de *Nocardia*, es ácido resistente y aparece con formas filamentosas gram positivo.

El tratamiento con sulfamidas constituye la terapia efectiva. La dosis de sulfisoxazole o sulfadiazine es de 100 a 150 mgs/kg/día, dados oralmente o endovenoso. Terapia es continuada durante tiempo prolongado, generalmente 6 a 9 meses o más. Otros agentes que pueden utilizarse incluyen ampicilina, eritromicina, cicloserina, rinfampicina, y amikacina. Estos son generalmente usados en combinación de 2 agentes. Evidencia in vitro sugiere que la combinación de trimetoprim-sulfametoxazole puede ser efectiva; recomendándose 10 mg/kg/día de TMP y 50 mg/kg/día de SMX.

#### PNEUMOCYSTIS CARINII:

Un buen número de infecciones por protozoos y helmintos, han sido descritas en el huésped inmunosuprimido. La más prevalente y seria es *Pneumocystis carinii* que ocurre predominantemente en

pacientes quienes han recibido terapia crónicamente con corticosteroides o quienes sufren de desórdenes linfoproliferativos. Para el diagnóstico han sido reportados niveles de anticuerpos por fijación del complemento, sin embargo este sólo puede realizarse de manera definitiva obteniendo muestra de tejido pulmonar por pneumocentesis, broncoscopía o biopsia pulmonar abierta y adecuadas técnicas de tinción.

Si se deja sin tratamiento esta enfermedad, es uniformemente fatal. Pentamidina ha sido el soporte de la terapia por muchos años. Pero ocurre toxicidad significativa a riñones, médula ósea e hígado, así como severas reacciones locales, teniendo pronto que buscarse una menos tóxica alternativa. Dosis de Trimetoprim-Sulfametoxazole 20/100 mgs/kg/día dadas por vía oral o endovenosa, han sido comparadas con pentamidina (11). Los resultados indican que TMP-SMX es tan efectivo como pentamidina (tasa de curación del 70 o/o) y significativamente menos tóxico.

Debido a que *Pneumocystis carinii* ha sido el organismo prevalente en niños leucémicos, se ha estudiado la terapia profiláctica con dosis menores de TMP-SMX (320/1600 mg/kg/día), reportando substancial disminución en su ocurrencia en algunos centros (11).

#### INFECCION CON HERPES ZOSTER (*Varicella zoster*):

Pacientes cancerosos con Enfermedad de Hodking y otros linfomas, son particularmente susceptibles a infecciones virales. *Herpes zoster* ocurre exclusivamente en pacientes quienes han tenido previamente infección con virus *Varicella zoster* (VV2).

En el huésped inmunosuprimido, puede ocurrir diseminación hasta en un 25 o/o de los pacientes, produciendo lesiones en el tracto gastrointestinal, miocardio, pulmones y cerebro. Factores predisponentes parecen ser la irradiación local, la existencia de tumor local, y estados avanzados de malignidad. La mortalidad es baja con enfermedad diseminada (menos de 5 o/o), pero morbilidad es frecuente.

Neuralgia post-herpética es la complicación más frecuente en el huésped inmunosuprimido.

Infección con *Varicella zoster* puede prevenirse en pacientes expuestos cuando se administra inmunoglobulina específica contra zoster o bien plasma inmune (11), dentro de las 72 horas posteriores a la exposición. Esta inmunidad pasiva no tiene valor en el tratamiento de la infección establecida. Adenina Arabinósido (Vidarabine) ha sido usada en infecciones zoster localizadas o bien diseminadas, y se ha evidenciado que acelera la cicatrización de lesiones y cesa la nueva formación de vesículas (11), su toxicidad es mínima, y es de mayor efectividad cuando se administra durante la primera semana de la enfermedad. La dosis es de 10 mg/kg/día, dada en una sola infusión endovenosa.

Finalmente interferon de leucocitos humanos (IFN- $\alpha$ ), parece ser de gran efectividad para prevenir la diseminación de zoster y reduce el dolor y la incidencia de complicaciones viscerales y neuralgia post-herpética. Este tratamiento es extremadamente costoso y no siempre disponible (11).

#### DOSIFICACION EN INSUFICIENCIA RENAL:

Es importante recordar que varias de las drogas que se utilizan en los diferentes regímenes terapéuticos, requieren una dosificación adecuada en aquellos pacientes quienes concomitantemente presentan insuficiencia renal o hepática. Existen normas de dosificación para la mayoría de antibióticos dependiendo de la creatinina endógena, por ser esta última determinación una medida de la función renal. Estas modificaciones deben utilizarse en estos pacientes con función renal comprometida. En casos de severo fallo renal deben ser obtenidos niveles séricos de aminoglucósidos, Vancomicina y flucytosina para ayudar a determinar el régimen de dosificación.

#### OTROS ASPECTOS IMPORTANTES DEL TRATAMIENTO DEL HUESPED INMUNOSUPRIMIDO CON CANCER:

#### EFFECTOS DEL CONTEO DE NEUTROFILOS Y EFICACIA DE LA TRANSFUSION DE NEUTROFILOS:

Está bien establecido que el retorno de la función de la médula ósea durante el ataque de una infección por gram negativo, se ha asociado a un relativo buen pronóstico; un aumento en el conteo de neutrófilos durante la terapia se asocia a un buen pronóstico, y contrariamente una disminución de los neutrófilos durante la terapia se correlaciona con una falta de respuesta a la misma. Una dosis inadecuada o una no óptima elección del antibiótico puede contribuir a esta pobre respuesta (21).

En relación a la utilización de transfusiones de neutrófilos, se ha obtenido muy diversos resultados en los estudios hasta ahora efectuados. Aunque ciertos pacientes neutropénicos con probadas infecciones se benefician con transfusiones de neutrófilos, justificándose con ello exponer tanto al donador como a quien la recibe a los riesgos y costo asociados, otros pacientes no se han visto igualmente beneficiados, por lo que esta terapia no debe darse indiscriminadamente a todo paciente neutropénico con sospecha de infección.

#### PROTECCION DEL AMBIENTE Y USO DE ANTIBIOTICOS PROFILACTICOS:

Un deseable acercamiento al problema de infección en el paciente canceroso, es la protección de las fuentes de infección tanto exógenas como endógenas. La total protección del ambiente (protección del ambiente con flujo de aire laminar de la habitación y aislamiento revertido), más el empleo de antibióticos profilácticos (usualmente gentamicina, vancomicina y nistatina) ha dado como resultado una disminución en la incidencia y en el número de días de infección. Sin embargo, estos regímenes de protección son poco atractivos, de alto costo y generalmente conllevan el apareamiento de ciertos problemas psicológicos, puesto que someten al paciente a aislamiento. Adicionalmente, aunque se ha conseguido disminución en el número de días de infección, no ha sido así en término de tasa de

remisión y duración o mayor tiempo de sobrevida en leucemia aguda (11).

Estudios utilizando protección del ambiente en pacientes leucémicos, han demostrado una significativa reducción en la incidencia de severa infección en pacientes sometidos a quimioterapia de inducción-remisión (11). Pacientes protegidos tienen de 5 a 25 o/o menos infecciones severas, que los pacientes control. Sin embargo, la mayoría de infecciones en el huésped comprometido, son secundarias a flora endógena. Los antibióticos profilácticos sin aislamiento han sido extensamente estudiados y en controles prospectivos se han notado pocos beneficios con su uso; por otra parte la presencia de organismos antibiótico-resistentes ha sido mayor en estos pacientes que recibieron antibióticos profilácticos.

Reacciones adversas por el uso de antibióticos no absorbibles son frecuentes e incluyen náusea, anorexia y diarrea. Mala absorción nutricional, ha sido reportada secundaria al uso de aminoglucósidos orales. Además parece ser que la terapia antibiótica disminuye la absorción oral del Methotrexate.

Placebo y TMP-SMX (320/1600 mg/kg/diarios) han sido comparados en pacientes neutropénicos tomados al azar con varias malignidades. Los resultados indican que la incidencia de bacteremia e infección del tracto urinario son significativamente menores en el grupo tratado y estos pacientes no fueron colonizados con *S. aureus*, *Ps. aeruginosa* o *Cándida*.

En suma, la más eficaz y menos tóxica combinación de antimicrobianos para la terapia empírica en el paciente neutropénico febril, parece ser un aminoglucósido más una penicilina semisintética que tenga actividad antipseudomonas. El valor de antibióticos profilácticos incluyendo TMP-SMX debe ser examinado con mayor cuidado antes de que su uso sea generalmente recomendado, en especial en ausencia de aislamiento protector estricto.

## PRESENTACION DE RESULTADOS

Durante el período de observación, fueron ingresados en el Hospital Roosevelt en los Departamentos de Medicina Interna y Pediatría, un total de 51 pacientes con enfermedades linfoproliferativas, siendo estos en su mayoría de sexo masculino (72.55 o/o), datos que están en relación con lo expuesto en la literatura en donde el sexo masculino es siempre el más afectado por los problemas malignos hematológicos (ver cuadro No. 1); estos pacientes presentaron un rango de edad que osciló entre 2 y 54 años. El 51 o/o de estos pacientes (26 de 51), presentaron dentro del curso clínico de su enfermedad hematológica de base, episodios febriles con neutropenia concomitante, por otra parte, fue la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) la condición patológica más frecuentemente observada, y el grupo pediátrico el más afectado, tal y como se presenta en los cuadros No. 2 y 3.

CUADRO No. 1  
CARACTERISTICAS DE LA POBLACION ESTUDIADA

Enfermedad Linfoproliferativa	SEXO		No.	o/o
	M	F		
Leucemia Linfoblástica Aguda	23	6	29	56.86
Leucemia Mieloide Aguda	0	1	1	1.96
Leucemia Linfocítica Crónica	0	1	1	1.96
Leucemia Mieloide Crónica	1	0	1	1.96
Linfoma de Hodking	7	4	11	21.57
Linfoma no Hodking	5	3	8	15.69
T O T A L	37	14	51	100.00

FUENTE: Estudio H. Roosevelt. Octubre 1983/Marzo 1984.

CUADRO No. 2

EDADES Y SEXO DE LOS PACIENTES QUE PRESENTARON FIEBRE

Edades en años	SEXO		No.	o/o
	F	M		
2 ----- 12	4	13	17	65.38
12 ----- 22		6	6	23.07
22 ----- 32		1	1	3.85
32 ----- 42		1	1	3.85
> de 42		1	1	3.85
<b>T O T A L E S</b>	<b>4</b>	<b>22</b>	<b>26</b>	<b>100.00</b>

CUADRO No. 3

DIAGNOSTICO DE LOS PACIENTES QUE PRESENTARON FIEBRE Y NEUTROPENIA

Diagnósticos	No.	o/o
Leucemia Linfoblástica Aguda	23	88.45
Leucemia Mieloide Aguda	1	3.85
Linfoma de Hodking	1	3.85
Linfoma no Hodking	1	3.85
<b>T O T A L E S</b>	<b>26</b>	<b>100.00</b>

FUENTE: Estudio H. Roosevelt. Octubre 83/Marzo 84.

De los 34 episodios febriles estudiados, el 53o/o eran pacientes ambulatorios que consultaron por fiebre como único síntoma, o asociado a tos; el resto de episodios febriles se presentaron en pacientes ya hospitalizados y que se encontraban en alguna fase de tratamiento para su problema hematológico (Cuadro No. 4).

CUADRO No. 4

SINTOMATOLOGIA AL MOMENTO DE LA CONSULTA

SINTOMAS	No.	o/o
1- Solo la fiebre	9	26
2- Fiebre y tos	7	21
3- Fiebre y lesiones en piel y tejidos blandos	2	6
4- Hospitalizados por problemas hematológico de base	16	47
<b>T O T A L E S</b>	<b>34</b>	<b>100</b>

FUENTE: Estudio H. Roosevelt. Octubre 83/Marzo 84.

Al momento de presentarse el episodio febril, todos los pacientes incluidos en el estudio contaban con un número total de polimorfonucleares por debajo de 1000, y en el 53o/o con valores que oscilaron entre 0 y 500 (ver figura No. 2). Todos ellos fueron incluidos en el protocolo de manejo presentado en Métodos, a fin de tratar de establecer la etiología infecciosa del episodio febril, y finalmente al régimen de terapia empírica diseñado para el efecto. Para su seguimiento se tomaron en cuenta varios parámetros, pero básicamente fue la fiebre y el conteo de PMN los más importantes para valorar la respuesta a la terapia. En la Figura No. 3 se presentan las variaciones en la temperatura a lo largo de un período de 15 días, y estos resultados muestran que tan solo un 15o/o se presentaron afebriles dentro de las primeras 24 horas de tratamiento con

Penicilina Cristalina y Sisomicina; sin embargo a lo largo de los días siguientes la curva febril fué declinando progresivamente, encontrándose afebriles a las 96 horas un 73o/o. Esto se correlaciona adecuadamente con los resultados presentados en el cuadro No. 5, en donde el 82o/o de pacientes presentaron un conteo de PMN por encima de 500 durante las primeras 96 horas de tratamiento. El 27o/o de pacientes restantes en donde persistió la fiebre y neutropenia, la terapia fue cambiada a Cefalotina y Amikacina con lo que se observó un descenso en la curva febril e inversamente un aumento en el conteo de PMN; persistiendo con severa neutropenia a las 96 horas de tratamiento tan solo un 9o/o de los pacientes al igual que con temperatura oral por arriba de 38.5 grados centígrados. En éste 9o/o fué necesario agregar al tratamiento ya establecido Trimetoprim Sulfametoxazole, con lo que a las 48 horas todos se presentaron afebriles y con conteos de PMN por arriba de 500.

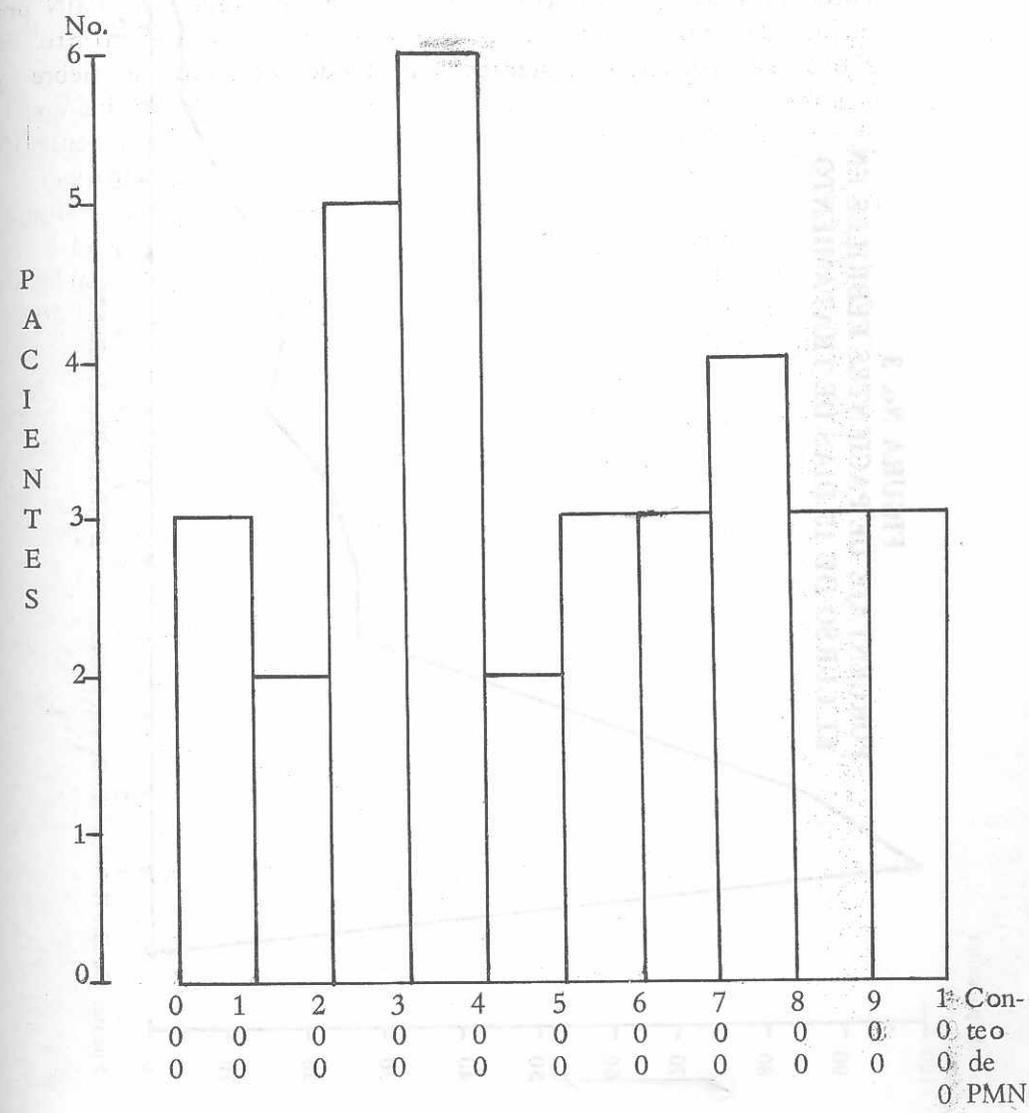
100	14	TOTALES
47	10	hematológicos de base
53	4	patología de base

FUENTE: Estudio H. Rosovsky, Grupo S. M. 44

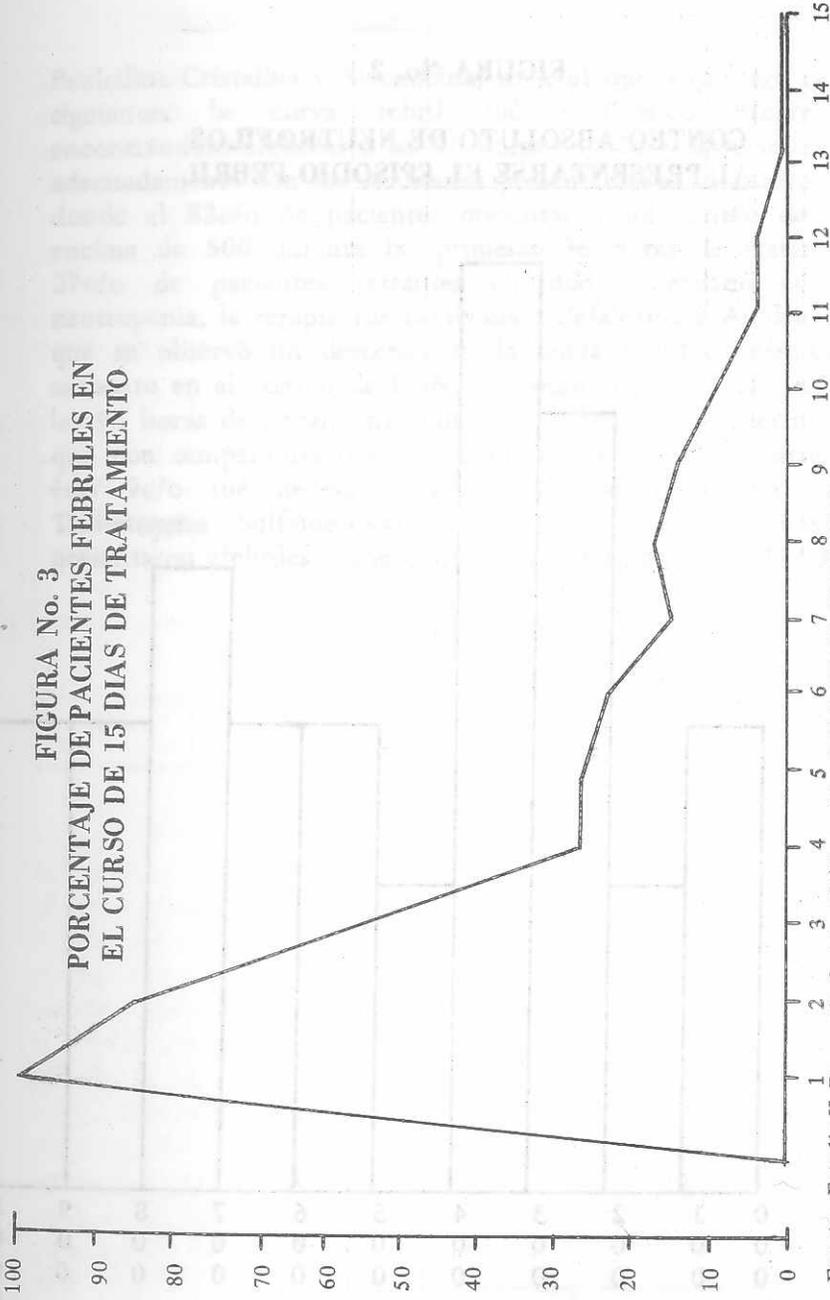
Al momento de presentarse el episodio febril todos los pacientes incluidos en el estudio contaban con un número total de polimorfonucleares por debajo de 1000 y en el 53o/o con valores que oscilaron entre 0 y 500 (ver figura No. 2). Todos ellos fueron incluidos en el protocolo de manejo prescrito en Metodología y en el tratamiento de la etiología infecciosa del episodio febril y finalmente el régimen de terapia empírica diseñado para el estudio. Para su seguimiento se tomaron en cuenta varios parámetros, pero básicamente fue la fiebre y el conteo de PMN los más importantes para valorar la respuesta a la terapia. En la figura No. 2 se presentan las variaciones en la temperatura a lo largo de un período de 12 días y estos resultados muestran que tan solo un 10o/o se presentaron afebriles dentro de las primeras 24 horas de tratamiento con

FIGURA No. 2

CONTEO ABSOLUTO DE NEUTROFILOS AL PRESENTARSE EL EPISODIO FEBRIL



**FIGURA No. 3**  
**PORCENTAJE DE PACIENTES FEBRILES EN**  
**EL CURSO DE 15 DIAS DE TRATAMIENTO**



Fuente: Estudio H. Roosevelt. Octubre 83/Marzo 84.

**CUADRO No. 5**  
**CONTROLES DE POLIMORFONUCLEARES EN PACIENTES**  
**CON TRATAMIENTO**

Conteo de polimorfonucleares	Horas de tratamiento			
	96 horas	192 horas	240 horas	264 horas
0	6	3	2	4
501	13	8	6	10
1001	10	10	7	5
2001	4	9	11	4
3001		3	6	9
4001			1	1
5001				
<b>T O T A L E S</b>	<b>33</b>	<b>33</b>	<b>33</b>	<b>33</b>

FUENTE: Estudio H. Roosevelt. Octubre 83/Marzo 84.

Ketoconazole fué utilizado en un solo paciente con severa candidiasis oral, pero desde el inicio del tratamiento. En dos pacientes más pero con candidiasis oral leve se utilizó Nistatina con buenos resultados.

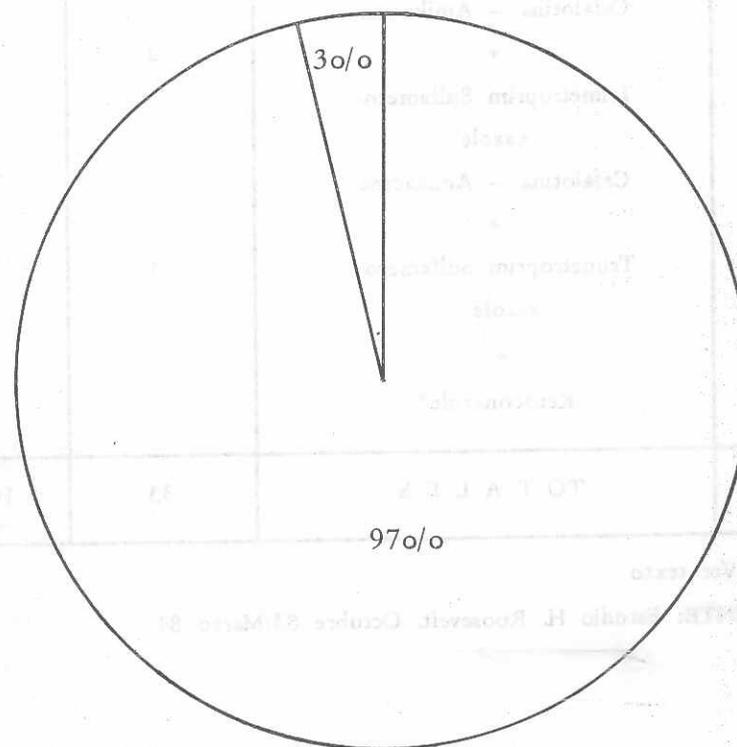
De todo lo anteriormente mencionado, logramos deducir la respuesta al protocolo de terapia empírica, habiendo obtenido una respuesta adecuada, evidenciado esto tanto por la mejoría clínica, ausencia de fiebre como conteos de PMN por arriba de 500, en el 97o/o de los casos (ver cuadro No. 6 y figura No. 4). El 3o/o restante representado por una paciente femenina de 10 años de edad, y diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda en fase de inducción con Ciclofosfamida, Arabinosilicocina, Vincristina y Prednisona, y quien había presentado con anterioridad 2 episodios febriles, tratado el primero con Penicilina Cristalina y Sisomicina y el segundo con Cefalotina, Amikacina y Trimetroprim Sulfametoxazole, ambos con buenos resultados (el último 45 días antes del tercero); la paciente a su ingreso tenía una temperatura oral de 40°C y un conteo de PMN de 150, así como ninguna localización del foco infeccioso; como en el resto de pacientes en similares condiciones, se incluyó en el protocolo general de manejo, pese a lo cual falleció 48 horas después. Como se presenta en el cuadro No. 7, el 66.67o/o de pacientes respondieron adecuadamente al régimen que incluyó Penicilina Cristalina más un aminoglucósido (Sisomicina); el 18.18o/o a Cefalotina y Amikacina y el 12.12o/o restante a Cefalotina, Amikacina más Trimetroprim Sulfametoxazole.

CUADRO No. 6

RESPUESTA AL PROTOCOLO DE ANTIBIOTICOTERAPIA

R E S P U E S T A	No.	o/o
Respuesta adecuada	33	97
Respuesta ausente	1	3
T O T A L E S	34	100

FIGURA No. 4



**CUADRO No. 7**  
**REGIMENES DE TERAPIA EMPIRICA Y RESPUESTA**  
**FAVORABLE**

No.	REGIMENES TERAPEUTICOS	No.	o/o
1-	Penicilina Cristalina +	22	66.67
	Sisomicina		
2-	Cefalotina +	6	18.18
	Amikacina		
3-	Cafalotina - Amikacina +	4	12.12
	Trimetoprim Sulfameto- xazole		
4-	Cefalotina - Amikacina +	1	3.03
	Trimetoprim Sulfameto- xazole		
	+		
	Ketoconazole*		
	<b>T O T A L E S</b>	<b>33</b>	<b>100.00</b>

(\*) Ver texto

FUENTE: Estudio H. Roosevelt. Octubre 83/Marzo 84.

Al analizar los resultados a la investigación que se realizó a fin de establecer la etiología infeccioso de estos episodios febriles, encontramos en un 59o/o de los pacientes alguna condición patológica la que fué considerada en éste caso como el foco infeccioso; como se presenta en el cuadro No. 8, fueron las vías respiratorias y el tracto urinario los sitios más frecuentes de infección, siguiéndole con menor frecuencia infecciones de piel, mucosas, tejidos blandos y venas superficiales. Asimismo se estableció que para el grupo de pacientes con LLA (enfermedad linfoproliferativa más frecuentemente observada en éste estudio), los episodios febriles afectaron más a pacientes que se encontraban en período de inducción, y en menor porcentaje a aquellos que alcanzaron remisión al proceso leucémico. Es importante hacer ver que durante la fase de inducción fué la bacteremia la condición patológica más observada, así como para los pacientes en remisión los procesos bronconeumónicos y para pacientes en recaída las infecciones urinarias (ver cuadros No. 9, 10 y figura No. 5).

**CUADRO No. 8**  
**SITIOS DE INFECCION**

Sitios de infección	No.	o/o
Vías Respiratorias	10	29
Vías Urinarias	5	15
Mucosas	3	9
Venas (flebitis)	2	6
Tejidos blandos	2	6
Piel	2	6
Fiebre sin un sitio de localización	10	29
<b>T O T A L E S</b>	<b>34</b>	<b>100</b>

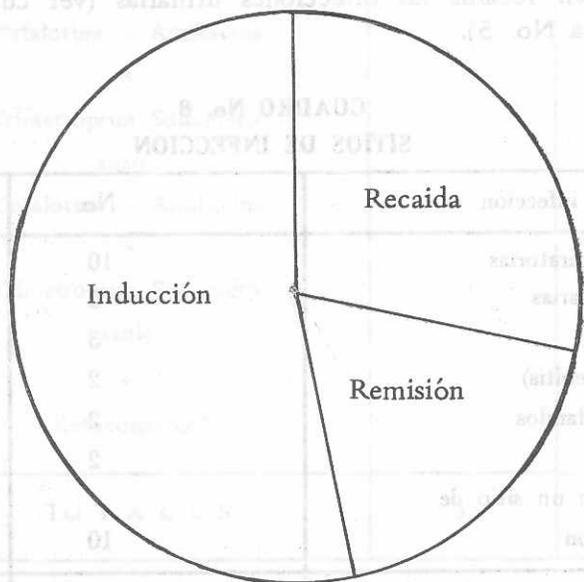
FUENTE: Estudio H. Roosevelt, Octubre 83/Marzo 84.

CUADRO No. 9

EPISODIOS FEBRILES DENTRO DEL CURSO CLINICO DE LA L.L.A.

Etapas del curso clínico LLA	Episodio febril	o/o
Período de Inducción	17	53.13
Período de Remisión	6	18.75
Periodo de Recaida	9	28.12
<b>T O T A L E S</b>	<b>32</b>	<b>100.00</b>

FIGURA No. 5



FUENTE: Estudio H. Roosevelt. Octubre 83/Marzo 84.

CUADRO No. 10

ENFERMEDADES MAS FRECUENTEMENTE OBSERVADAS DENTRO DEL CURSO CLINICO DE LA L.L.A.

ENFERMEDADES	Inducción	Remisión	Recaida	No.
Bronconeumonía	2	6	1	9
Bacteremia	4		2	6
Infección Urinaria	1		4	5
Candidiasis Oral	2	1		3
Flebitis	2			2
Abscesos en tejidos blandos			1	1
Impétigo	1			1
<b>TOTALES</b>	<b>12</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>27</b>

FUENTE: Estudio H. Roosevelt. Octubre 83/Marzo 84.

El diagnóstico de Bronconeumonía se realizó en base a la clínica y hallazgos positivos en la radiografía de tórax, ninguno de estos pacientes presentó hemocultivo positivo. Por otra parte, todos los casos de infección urinaria fueron diagnosticados por urocultivo positivo, habiéndose aislado el mismo germen (*Klebsiella*) en un solo hemocultivo.

Finalmente se presentan los resultados a los cultivos realizados en todos los pacientes, habiendo sido posible aislar algún germen en 16 de los 34 pacientes estudiados. Se presentaron un total de 21 o/o de hemocultivos positivos (7 de 34), siendo los gérmenes aislados con mayor frecuencia báculos gram negativo, *Klebsiella*, y *Escherichia coli* y en menor grado organismos gram positivo, *Staphylococcus aureus*.

un 150/o de urocultivos fueron positivos también a báculos gram negativo, preponderantemente *Escherichia coli* (800/o). Entre los cultivos de lesiones de piel y tejidos blandos que se realizaron en 4 pacientes con estas afecciones, obtuvimos un 1000/o de positividad y como gérmenes más frecuentemente aislados, organismos gram positivo, *Streptococcus B hemolítico del grupo A* y *Staphylococcus aureus* (ver cuadros No. 11 al 14).

CUADRO No. 11  
GERMENES AISLADOS EN HEMOCULTIVOS

GERMENES	No.	o/o
<i>Klebsiella</i>	2	28.57
<i>Escherichia coli</i>	2	28.57
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	14.29
<i>Acinetobacter</i>	1	14.29
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	14.29
T O T A L E S	7	100.00

CUADRO No. 12  
GERMENES AISLADOS EN UROCULTIVO

GERMENES	No.	o/o
<i>Escherichia coli</i>	4	80
<i>Klebsiella</i>	1	20
T O T A L E S	5	100

FUENTE: Estudio H. Roosevelt. Octubre 83/Marzo 84.

CUADRO No. 13

GERMENES AISLADOS EN CULTIVOS  
DE LESIONES EN PIEL Y TEJIDOS BLANDOS

GERMENES	No.	o/o
<i>Streptococcus B hemolítico del grupo A</i>	2	50
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	25
<i>Enterobacter aglomerans</i>	1	25
T O T A L E S	4	100

CUADRO No. 14

OTROS GERMENES AISLADOS

CULTIVOS	GERMENES AISLADOS	No.
Médula ósea	<i>Staphylococcus aureus</i>	1
Heces	<i>Salmonella enteritidis</i>	3

FUENTE: Estudio H. Roosevelt. Octubre 83/Marzo 84.

## ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

De acuerdo con todos los datos ya presentados, podemos considerar que los episodios febriles que suelen afectar con frecuencia en pacientes con enfermedades linfoproliferativas, generalmente constituyen signo de severa infección.

Considerando lo anterior, en el presente estudio nos propusimos establecer en cuanto ésto fuese posible, la etiología infecciosa de estos episodios febriles, habiendo llegado a obtener resultados similares a los expuestos en la literatura, en donde está bien establecido que los gérmenes que con mayor frecuencia se asocian a procesos infecciosos en pacientes con malignidades hematológicas y granulocitopenia, son preponderantemente bacilos gram negativo, y en menor grado organismos gram positivo. En nuestra experiencia se logró aislar algún germen, hasta en un 47 o/o de los pacientes (16 de 34), siendo los más frecuentes bacilos gram negativo como *Escherichia coli* y especies de *Klebsiella*, y en menor grado organismos gram positivo como *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus B hemolítico del grupo A*. En relación al establecimiento del foco infeccioso obtuvimos resultados más alentadores al encontrar en un 59 o/o alguna condición patológica, principalmente procesos bronconeumónicos e infecciones del tracto urinario, y en menor frecuencia infecciones de piel, tejidos blandos y sistema venoso superficial (flebitis), todas éstas consideradas como el posible foco de infección. Sin embargo, y pese a todos los esfuerzos encaminados a comprobar la infección en el grupo estudiado, tuvimos un buen número de pacientes en donde no fue posible llegar a establecer el foco infeccioso, hechos que también se correlacionan con lo descrito en la literatura, al considerar como frustrante en la gran mayoría de pacientes la comprobación de la infección como la condición que desencadena en el huésped inmunocomprometido el episodio febril. Un hecho importante que apoya el criterio de considerar a la fiebre como una consecuencia de la infección, constituye la respuesta favorable que presentan la mayoría de pacientes, a la administración de un adecuado régimen de terapia empírica, tal y como

comprobamos en nuestro estudio, donde el 97 o/o de los pacientes respondieron adecuadamente al régimen de terapia antibiótica, evidenciado ésto tanto por la mejoría clínica observada, como la ausencia de fiebre y la recuperación en la función de la médula ósea, con conteos de PMN en continuo ascenso.

Finalmente y en base a la buena tasa de respuesta alcanzada por el régimen de terapia empírica utilizado en este estudio, en el que por una parte se incluyen antibióticos cuyo espectro cubre los gérmenes asociados con mayor frecuencia a los procesos infecciosos en el huésped inmunodeprimido y que además generalmente son accesibles en nuestro medio hospitalario; consideramos que lo propuesto en nuestro protocolo de manejo es bastante adecuado para el tratamiento en nuestro medio de los episodios febriles en el paciente con enfermedad linfoproliferativa y neutropenia.

## CONCLUSIONES

- 1— Fiebre generalmente es un signo que implica severa infección, en el paciente con enfermedad linfoproliferativa e inmunocomprometido.
- 2— Los gérmenes más frecuentemente asociados a procesos infecciosos en el paciente con malignidades hematológicas e inmunidad deprimida, son generalmente bacilos gram negativo, preponderantemente *Escherichia coli* y especies de *Klebsiella*, y en menor grado organismos gram positivo como *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus B hemolítico del grupo A*.
- 3— Las condiciones patológicas más frecuentemente encontradas en el paciente neutropénico con enfermedad linfoproliferativa, son procesos bronconeumónicos, bacteremia, infección del tracto urinario, y en menor grado infecciones de piel, mucosas y tejidos blandos.
- 4— Nuestros pacientes en su mayoría presentan una respuesta adecuada al régimen de terapia empírica que asocia una penicilina a un aminoglucósido, dado que su espectro cubre a los gérmenes que se presentan con mayor frecuencia en los mismos, como condicionantes del proceso febril.
- 5— Enfermedad causada por hongos, virus, así como otros organismos tales como *Nocardia* y *Pneumocystis carinii* son infrecuentes en pacientes con procesos linfoproliferativos y neutropenia en nuestro estudio.

## RECOMENDACIONES

- 1— La fiebre siempre debe ser considerada como un signo de infección, en el paciente con enfermedad maligna hematológica y neutropenia, hasta que no sea demostrado lo contrario.
- 2— A todo paciente con enfermedad linfoproliferativa y neutropenia, que concomitantemente presente fiebre, luego de tomar los cultivos apropiados, debe administrársele un régimen terapéutico el cual incluya antibióticos bactericidas y que dado su espectro sea un agente activo contra los organismos que con mayor frecuencia afectan a este grupo de pacientes, una vez se haya concluido una adecuada evaluación de la etiología infecciosa del episodio febril.
- 3— En base a los resultados obtenidos en nuestro estudio, proponemos el régimen de terapia empírica a utilizarse en el paciente con enfermedad maligna hematológica y neutropenia, incluya en su inicio una penicilina y un aminoglucósido, el cual debe mantenerse incluso por un período de 96 horas, dado que es alto el porcentaje de pacientes que responden favorablemente dentro de este período de tiempo.
- 4— Finalmente sugerimos, la evolución del paciente sometido a este protocolo de manejo, sea vigilada estrictamente, a fin de poder establecer mediante parámetros tales como la mejoría clínica, temperatura oral y conteo de polimorfonucleares, la respuesta al tratamiento; así como para detectar la existencia de otros posibles factores de riesgo, que demanden otra clase de medidas terapéuticas.

## RECOMENDACIONES

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1— Bodey, G.P., *et al.* Carbenicillin plus cephalothin or cefazolin as therapy for infections in neutropenic patients. *Am J Med Sci* 1977 May-june; 273(3):309-318.
- 2— Commers, J.R., *et al.* Empiric antifungal therapy in the management of the febrile granulocytopenic cancer patient. *Pediatr Infect Dis* 1983 Jan; 2(1):52-60.
- 3— DeGregorio, M.W., *et al.* Cándida infections in patient with acute leukemia. *Cancer* 1982 Dec. 1; 50(11):2780-2784.
- 4— Dekker, A.W., *et al.* Prevention of infection by trimethoprim sulfamethoxazole plus amphotericin B in patient with acute nonlymphocytic leukemia. *Ann Intern Med* 1981 Nov; 95(5):555-559.
- 5— Green, D.M., *et al.* Fever and bacteremia in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Amer J Pediatr Hematol Oncol* 1982 Fall; 4(3):263-271.
- 6— Issell, B.F., *et al.* Continuous infusion tobramycin combined with carbenicillin for infections in cancer patients. *Amer J Med Sci* 1979 May-june; 277(3):311-318.
- 7— Klastersky, J., *et al.* Empiric therapy for cancer patients: comparative study of ticarcillin-tobramycin, ticarcillin-cephalothin, and cephalothin-tobramycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1975 may; 7(5):640-645.
- 8— Kosmidis, H.V., *et al.* Infections in leukemic children; a prospective analysis. *J Pediatr* 1980 May; 96(5):814-819.

- 9- Lasley, K.S. e Igozzo R.J. *Manual of oncology therapeutics*. St. Louis, Mosby, 1981. 457p. (pp. 374-402).
- 10- Pizzo, P.A., Infectious complications in the child with cancer. *J Pediatr* 1981 March; 98(4):513-523.
- 11- Pizzo, P.A., Infectious complications in the child with cancer. *J Pediatr* 1981 March; 98(3):351-354.
- 12- Pizzo, P.A., Strategies for the prevention of infection in the myelosuppressed or immunosuppressed cancer patients. *Cancer Treat Rep* 1983 March; 67(3):223-234.
- 13- Pizzo, P.A., *et al.* Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patient with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982 Jan; 72(1):101-111.
- 14- Pizzo, P.A., *et al.* Duration of empiric antibiotic therapy in granulocytopenic patients with cancer. *Am J Med* 1979 Aug; 67(2):194-200.
- 15- Rubin, P. *Oncología clínica* . . . Trad. por Federico Castro *et al.* Guatemala, Hospital General San Juan de Dios, sin fecha. 630p. (pp. 1-10, 488-554).
- 16- Rodríguez, V., *et al.* Management of fever of unknown origin in patients with neoplasms and neutropenia. *Cancer* 1973 Nov; 32(5):1007-1012.
- 17- Schimpff, S.C., *et al.* Empiric antibiotic therapy. *Cancer Treat Rep* 1978 May; 62(5):673-679.
- 18- *Fever and antimicrobial therapy in malignancy*. Los Angeles, Childrens Hospital. Pediatric Oncology Branch, 1977 22p. (ditto).

- 19- Symoens, J., *et al.* An evaluation of two years of clinical experience with ketoconazole. *Rep Infect Dis* 1980 July-Aug; 2(4):674-687.
- 20- Weiser, B., *et al.* Prophylactic trimethoprim sulfamethoxazole during consolidation chemotherapy for acute leukemia. A controlled trial. *Ann Intern Med* 1981 Oct; 95(4):436-438.
- 21- Young, L.S. The role of granulocyte transfusion in treating and preventing infection. *Cancer Treat Rep* 1983 Feb; 67(2):109-111.

To go

E. Anguadón

Universidad de San Carlos de Guatemala  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
OPCA - UNIDAD DE DOCUMENTACION

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS

DE LA SALUD

( C I C S )

CONFORME:

  
Dr. Carlos Moscoso  
ASESOR.

CARLOS MOSCOSO Z.  
MEDICO Y CIRUJANO  
1981

  
Dr. Claudio Ramirez  
ASESOR *Claudio A. Ramirez R.*  
MEDICO Y CIRUJANO.  
COLEGIADO 2015

SATISFECHO:

  
Dr. Elfrid Cifuentes  
REVISOR.

Dr. Elfrid Cifuentes M.  
Médico y Cirujano  
Colegiado No. 1526

APROBADO:

  
DIRECTOR DEL CICS



IMPRIMASE:

  
Dr. Mario René Moreno Canbara  
DECANO  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.  
U S A C

Guatemala, 14 de Junio de 1984.-

Los conceptos expresados en este trabajo son responsabilidad únicamente del Autor. (Reglamento de Tesis, Artículo 44).

