

ARTÍCULO
ORIGINAL

Magdalena Correa Vega¹,
José de Jesús Coria Lorenzo²,
José Juan Morales Aguirre³,
Demóstenes Gómez Barreto⁴,
Alfonso Reyes López⁵

1. Infectóloga pediatra egresada del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
2. Pediatra Infectólogo adscrito al Departamento de Infectología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
3. Pediatra Infectólogo adscrito al Departamento de Epidemiología Hospital Infantil de México Federico Gómez.
4. Pediatra Infectólogo Jefe del Departamento de Bacteriología Intestinal del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
5. M en C Adscrito al Departamento de Investigación del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Solicitud de sobretiros:

Dr. José de Jesús Coria Lorenzo,
Depto. de Infectología. Hospital
Infantil de México Federico
Gómez, Dr. Márquez No 162,
Col. Doctores, Delegación
Cuahutémoc, C.P. 06720,
México, DF., México
e-mail: jjcoril@yahoo.com

Factores de riesgo de mortalidad en un evento de neutropenia y fiebre en niños con leucemia.

RESUMEN

Introducción: En el paciente oncológico, la neutropenia y la fiebre son una complicación seria y común de la propia quimioterapia para cáncer. Aunado a ello, la neutropenia grave y prolongada es un factor de riesgo para bacteriemia e incluso para causar la muerte. No hay muchos reportes que hagan referencia en que momento, a cuales factores son de riesgo para provocar decesos. Por esto el interés del presente estudio. **Objetivo:** Identificar y evaluar factores asociados al riesgo de muerte en un evento de neutropenia y fiebre entre dos grupos de pacientes pediátricos con leucemia y quimioterapia. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo de casos y controles de niños con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda en un hospital de tercer nivel, que presentaron un evento de fiebre y neutropenia, definida ésta como neutrófilos absolutos $<500/\text{mm}^3$. Se consideraron casos a los pacientes fallecidos, y controles a los que sobrevivieron. Las variables analizadas fueron: Edad, género, peso, talla, leucocitos totales, neutrófilos totales, plaquetas, infección localizada o no, fiebre, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis grave, resultado de hemocultivos entre otros. Para su análisis se empleó T de Students, análisis uni y bivariado así como análisis por regresión múltiple. **Resultados:** Se analizaron 100 admisiones en 70 pacientes con LLA atendidos en urgencias, de los cuales 41 fallecieron. Del global, 87.8% presentaron SRIS, sepsis o choque séptico. En ambos grupos la infección más frecuente fue neumonía: 13% vs. 30%. Las enterobacterias ocuparon el 54% de los aislamientos en hemocultivo, *Pseudomonas aeruginosa* fue el principal aislado. Los principales factores de riesgo asociados a mortalidad en los estudiados fueron: necesidad de ventilación, SRIS, hemocultivo positivo, neutropenia $<100 \text{ mm}^3$, plaquetas $<50 \text{ 000 mm}^3$ y choque séptico. **Conclusiones:** La observación de criterios clínicos tan simples como que un paciente requiera de ventilación mecánica o muestre datos de SRIS aunado a ello un hemocultivo positivo hará que el clínico piense que es factible el riesgo de muerte de un paciente con LLA que ingresa a urgencias, por lo que estos factores deben ser buscados intencionadamente.

Palabras Clave: Neutropenia, Fiebre, Leucemia, Factores de Riesgo, Muerte.

ABSTRACT

Introduction: Febrile neutropenia is a common and serious complication of chemotherapy for cancer. In addition to severe and prolonged neutropenia, there are other factors related to the high risk of dying in an event of neutropenia. **Objective:** Assess factors associated to the risk of dying between 2 groups of patients with leukemia, neutropenia and fever. **Material and methods:** This is a retrospective case-control study where 100 events of neutropenia (neutrophil count $<500/\text{mm}^3$) and fever were reviewed; 59 patients (controls) were discharged from the hospital and 41 (Cases) patients died. The medical charts of patients admitted diagnosed with acute leukemia, neutropenia and fever after chemotherapy were reviewed. We analyzed the related clinical, hematological and microbiological characteristics. The different risk factors were also assessed to estimate the risk of death present during admission. We employed T-Students, analysis uni & bivariated, and multiple regression analysis. **Results:** The statistical significance of the risk factors assessed through odds ratio, those most closely associated to a higher probability of death are: mechanical ventilation, Gram negative bacilli bacteremia (especially by *Pseudomonas aeruginosa*), the presence of pneumonia, diarrhea, neutrophil count <100 , leukocyte count <500 and low platelet count, systemic inflammatory response, as well as septic shock. No association was found between mortality and the empirical treatment schemes used at admission. **Conclusions:** Serious infections such as sepsis, bacteremia, pneumonitis, severe mucositis, mucosal ulcers, vomiting, diarrhea, shock or compensated shock, dehydration, hypertension, respiratory failure or compromise or failure of an important organ are universally recognized as predictors of severe or serious infections. In our study, some of these predictors additionally showed statistical significance in their association with mortality, finding a certain similarity with other studies where bronchial pneumonia, sepsis syndrome and bacteremia have been shown to serve as predictors of co-morbidity.

Key Words: Leukemia, Neutropenia, Fever, Risk factors, Mortality.

INTRODUCCIÓN:

En la actualidad, hasta el 70% de los niños con cáncer logran superar la enfermedad. Afortunadamente la mayoría de las enfermedades oncológicas pediátricas son altamente quimiosensibles; sin embargo, esto conlleva una toxicidad hematopoyética que predispone a infecciones ⁽¹⁻²⁾. La incidencia y la gravedad de las infecciones en pacientes con neutropenia y fiebre son inversamente proporcionales al recuento absoluto de granulocitos; en la mayoría de los estudios la incidencia de infección comienza a crecer cuando el recuento de granulocitos cae por debajo de 500/mm³. Las infecciones más graves y casi todas las bacteriemias ocurren cuando el recuento de granulocitos es inferior a 100/mm³ ⁽³⁻⁴⁾. Además de la neutropenia existen otros factores que favorecen las infecciones y estos son: el tipo de cáncer, los efectos de la quimioterapia sobre las mucosas, la inmunidad humoral y celular. Todo esto favorece los procesos infecciosos, los cuales ponen en peligro la vida en este tipo de pacientes. Los pacientes con neutropenia y fiebre no son un grupo homogéneo, ya que algunos presentan comorbilidad concurrente como sepsis, bacteriemia, neumonía, mucositis severa, signos de choque, deshidratación, hipertensión, falla respiratoria, compromiso de un órgano importante, estado mental alterado, hemorragia incoercible, alteraciones metabólicas, cáncer no controlado con quimioterapia, teniendo un riesgo del 20% al 50% de presentar complicaciones médicas mayores, con modificación de antibióticos y estancia hospitalaria prolongada ^(2,5-10), con una mortalidad de 13% a 16% ⁽⁵⁾. Por otro lado los pacientes con neutropenia y fiebre sin comorbilidad o cáncer no controlado tienen del 2% al 5% de desarrollar complicaciones mayores y no se reporta mortalidad ⁽⁵⁾. Por lo que, el pronóstico de neutropenia y fiebre puede diferir dependiendo del contexto clínico. Así en pacientes con cáncer cuya enfermedad está limitada y bien controlada tiene un menor riesgo de infecciones asociadas, mientras que en pacientes con factores de alto riesgo para infección tienen un pronóstico menos favorable ^(5,10). El objeti-

vo del estudio fue identificar factores de riesgo para morir en un evento de neutropenia y fiebre, al momento del ingreso en pacientes pediátricos con leucemia bajo tratamiento de quimioterapia.

MATERIAL Y MÉTODOS:

El presente estudio se realizó en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, que es un hospital de tercer nivel, con capacidad de 220 camas, con un servicio de oncología pediátrica, el cual provee atención a la población pediátrica local y regional que no cuentan con derecho al seguro social. Es un estudio de casos y controles, donde se ingresaron pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) y que cursaron con neutropenia y fiebre. Siendo los casos: pacientes con LLA fallecidos en un evento de neutropenia y fiebre, bajo tratamiento de quimioterapia y los controles: pacientes con LLA que sobrevivieron a un evento de neutropenia y fiebre bajo tratamiento de quimioterapia.

Se revisaron los expedientes médicos de los pacientes con diagnóstico de LLA desde enero de 1999 hasta diciembre del 2002, para identificar los episodios de neutropenia y fiebre que se presentaron. Las variables evaluadas fueron: edad, género, peso, talla, leucocitos totales, neutrófilos totales, plaquetas, fiebre de origen desconocido, infección localizada, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), sepsis grave, choque séptico, hemocultivo positivo central o periférico tomado al ingreso. Las características clínicas y hematológicas fueron resumidas en promedio \pm SD y para comparar ambos grupos de pacientes (sobrevivieron y fallecieron a un evento de neutropenia) a través de una T de Student.

Para el análisis de regresión múltiple se categorizaron las variables explicativas. Primero se realizó un análisis bivariado y posteriormente se realizó una regresión logística utilizando un modelo donde la variable dependiente fue vivo ó muerto y las variables independientes fueron: necesidad de ven-

tilación mecánica, SRIS, hemocultivo positivo, plaquetas < 50 000 mm³, choque séptico, leucocitos < 500 mm³, neumonía, diarrea. Finalmente se estimaron las correspondientes OR.

RESULTADOS:

Se revisaron los expedientes médicos de 100 eventos de neutropenia y fiebre de 70 pacientes (que corresponde a n) con leucemia linfoblástica aguda hospitalizados en el Servicio de urgencias del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”. En cincuenta y nueve eventos los pacientes egresaron a su hogar y en 41 eventos, fallecieron. La edad de ingreso de los casos y controles fue de 90 y 93 meses respectivamente, no se observaron diferencias en el estado nutricional de ambos grupos considerando el percentilo 25-50. En los parámetros hematológicos en los grupos de casos y controles, la cuenta de leucocitos fue de (1 023/ml y 661/ml), neutrófilos (212/ml y 172/ml), plaquetas (86 000/ml y 18 000/ml) respectivamente con una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p < 0,01$).

Al ingreso observamos que el 87.8 % de los casos tenían SRIS, sepsis o choque séptico contra un 33 % en los controles, 9,8 % vs. 49 % tenían infección localizada sin SRIS y 2.4 % vs. 18 % tenían FOD (tabla 1).

Los focos infecciosos más frecuentes en el grupo de casos y controles fueron neumonía: 13 % / 30 %, diarrea: 8 % / 20 % y mucositis 21 % / 20 %, la diferencia entre ambos grupos es la presencia de un mayor número de pacientes con SRIS, sepsis severa o choque séptico en el grupo que falleció. En el grupo de pacientes que falleció el 78 % de los hemocultivos fueron positivos, de estos las enterobacterias ocupan el 54 %, *Pseudomonas sp* 34% y el resto (12%) microorganismos gram positivos. En el grupo de pacientes controles un 22% presentó hemocultivo positivo al ingreso y de estos las enterobacterias ocuparon 23 %, *Pseudomonas* 23 % y gram positivos 54 %. (Tabla 2). El análisis de regresión logística bivariado muestra que los factores presentes al ingreso asociados con riesgo de morir fueron, en orden decreciente: necesidad de ventilación mecánica, presencia de SRIS, hemocultivo positivo, plaquetas por debajo de 50 000, presencia de choque séptico, diarrea y neumonía (tabla 3). Los intervalos de confianza (IC) al 95 % se muestran muy amplios debido a que n (Nº. de pacientes estudiados [n=70]) es muy pequeña.

Al realizar el análisis de regresión logística multivariado se observó que la presencia de SRIS, la necesidad de ventilación mecánica y la presencia de hemocultivo positivo fueron los factores de significancia estadística ($p = 0,05$) que se asocian a riesgo de muerte cuando están presentes al ingreso (tabla 4).

Tabla 1. Condición infectológica al ingreso en pacientes con LLA con neutropenia y fiebre.

Condición Infectológica al Ingreso	Condición de egreso en evento de neutropenia y fiebre			
	VIVO		MUERTO	
	Nº	%	Nº	%
FOD	11	18.6	1	2.4
Infección localizada sin SRIS	29	49.1	4	9.8
SRIS	3	5.1	11	26.8
Sepsis grave	8	13.6	5	12.2
Choque séptico	8	13.6	20	48.8

Tabla 2. Microorganismo aislado en hemocultivo de ingreso en pacientes con LLA con neutropenia y fiebre.

Microorganismo aislado en hemocultivo de ingreso.	Condición de egreso en evento de neutropenia y fiebre			
	VIVO		MUERTO	
	N°	%	N°	%
Negativo	46	77.9	10	22.2
<i>P. aeruginosa</i>	3	5.1	11	24.5
<i>E. coli</i>	1	1.7	11	24.5
<i>K. pneumoniae</i>	0	0.0	4	8.9
<i>S. pneumoniae</i>	0	0.0	2	4.5
<i>S. aureus</i>	3	5.1	1	2.2
S. coagulasa negativo	1	1.7	0	0.0
<i>B. cepacia</i>	0	0.0	1	2.2
<i>A. hydrophyla</i>	1	1.7	1	2.2
<i>M. morganni</i>	0	0.0	1	2.2
<i>Serratia sp</i>	0	0.0	1	2.2
<i>Enterobacter sp</i>	1	1.7	1	2.2
Bacilos gram positivos	3	5.1	1	2.2
Total	59	100.0	41	100.0

Tabla 3. Factores presentes al ingreso asociados con riesgo de mortalidad en un evento de neutropenia y fiebre.

Factores presentes al ingreso asociados a mortalidad.	OR	P	IC 95%
Necesidad de ventilación mecánica	29.4	0.0001	8.9 - 94.6
SRIS	15.1	0.0001	5.11 - 45.6
Hemocultivo positivo	10.9	0.0001	3.7 - 31.4
Neutrófilos < 100 mm ³	8.5	0.002	2.8 - 22.3
Plaquetas < 50000 mm ³	7.4	0.002	2.4 - 18.9
Choque séptico al ingreso	6.0	0.0001	2.1 - 16.3
Leucocitos < 500 mm ³	5.0	0.0001	1.8 - 13.9
Diarrea	4.0	0.01	1.4 - 10.5
Neumonía	2.7	0.05	0.9 - 7.1

Tabla 4. Factores presentes al ingreso asociados con riesgo de mortalidad en un evento de neutropenia y fiebre.

Factores presentes al ingreso asociados a mortalidad.	OR	P
Necesidad de ventilación mecánica	31.6	0.001
Hemocultivo positivo	29.5	0.001
SRIS	13.1	0.02

DISCUSIÓN:

La infección representa la principal causa de morbilidad y mortalidad en niños granulocitopénicos con cáncer^(3-4,8). La neutropenia por sí misma es el factor de riesgo más importante para la infección, sin embargo la aparición de la infección en el caso de granulocitopenia depende de la presencia o ausencia de otros factores predisponentes asociados que actúan en combinación con la ausencia de granulocitos. Cuando la quimioterapia daña las membranas mucosas, se incrementa la oportunidad para desarrollar faringitis, esofagitis, colitis o lesiones perianales, además, el daño de la mucosa de la traquea y los bronquios asociado con el deterioro de la función ciliar ofrece la oportunidad para el desarrollo de neumonía⁽¹¹⁻¹³⁾.

En este estudio no se observó diferencias en el estado nutricional, no fue un factor concomitante, ni predisponente para morir en un evento asociado a neutropenia y fiebre.

El promedio de leucocitos, neutrófilos y plaquetas en el grupo que falleció fue estadísticamente significativo más bajo que en el grupo que egresó a su hogar, y de acuerdo a otros autores estos parámetros son factores pronósticos de bacteriemia y mortalidad⁽¹⁴⁾.

Observamos que los pacientes con neutropenia y fiebre, que mostraron datos de respuesta inflamatoria, sepsis o choque séptico tenían mayor posibilidad de fallecer que aquellos que no los presentaron, por otro lado requerir ventilación mecánica al ingreso incrementó el riesgo de muerte comparado con aquellos que no la requirieron, esto coincide con los estudios de

Malik y col quienes refieren 20 veces más posibilidad de fallecer cuando el paciente ingresa con choque⁽¹⁰⁾.

La infección es frecuentemente difícil de documentar por medio de hemocultivos, en pacientes neutropénicos febriles, solamente entre el 40 % y 75 % de los episodios de granulocitopenia y fiebre puede establecerse inicialmente una etiología infecciosa. Sin embargo, en aquellos pacientes en que no se identifica el agente etiológico se ha documentado una mejoría clínica después del tratamiento con antibióticos, sugiriendo una fuente microbiana oculta como causa de fiebre^(3-5, 7,11). Los signos y síntomas de infección son frecuentemente alterados por la capacidad inflamatoria disminuida, y los hallazgos clínicos de infección pueden estar enmascarados, lo que muchas veces favorece el retardo de una terapia antibiótica oportuna. En nuestro estudio observamos que 26 % de los controles y 7 % de los casos, no presentaron un foco evidente de infección al ingreso.

En el grupo que falleció, 87 % presentó SRIS con o sin sepsis o choque séptico. La presencia de choque al inicio de bacteriemia es un signo clínico de mal pronóstico. Estudios demostraron que la tasa de respuesta al régimen antibiótico inicial en pacientes con choque es solamente de 35 % comparada con 70 % en pacientes sin choque⁽¹⁵⁾. En modelos de regresión múltiple se mostró que la presencia de choque es el factor más importante como predictor en el seguimiento de la infección. Los pacientes con choque tienen 20 veces más probabilidad de morir de infección, que su contraparte sin choque⁽¹⁰⁾.

El desarrollo de una enfermedad pulmonar aguda que compromete la vida es una de las complicaciones más comunes en niños inmunocomprometidos. Múltiples factores se asocian a estas complicaciones, incluyendo agentes infecciosos, toxicidad por droga y radiación, edema pulmonar, desórdenes neoplásicos, hemorragia alveolar y neumonitis no específica. Entre estas complicaciones, la infección pulmonar es la principal causa de muerte como se observó en este estudio donde el porcentaje de neumonía en los casos fue del 13 % vs. 30 % de los controles ⁽¹⁶⁾. La falla respiratoria se asocia consistentemente a mortalidad entre 70 % y 100 %. La falla hepática y cardiovascular son antibiótico independientes de mortalidad ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Al hacer referencia a los microorganismos aislados en el hemocultivo tomado al ingreso se encontró que cerca del 80 % son negativos en el grupo que regresó a su hogar, a diferencia de los pacientes que fallecieron cuyo hemocultivo fue positivo en 80 %. Más importante es aún que, a diferencia de los que refiere la bibliografía anglosajona, en los pacientes que fallecieron en el estudio se observó que predominaron gram negativos como: *P. Aeruginosa* (34 %), *E. Coli* (34 %) y *K. Pneumoniae* (11 %), mientras que en el grupo que regresó a su hogar 22 % de los hemocultivos fueron positivos y 54 % de estos fueron microorganismos gram positivos, sin embargo *Pseudomonas aeruginosa* se encontró en 23 %, lo que justifica el uso de tratamiento antipseudomonas más un aminoglucósido, tal como lo indican las guías del paciente oncológico neutropénico ⁽²⁰⁾. La literatura refiere que el aislamiento de gérmenes incrementa a medida que la respuesta inflamatoria sistémica se hace evidente o evoluciona a sepsis severa o choque, esto tiene que ver con la carga bacteriana en sangre, la interacción del germen con las células del sistema inmune incluyendo las células del endotelio vascular, y producción de citocinas ⁽²¹⁾, el hecho que 80 % de los pacientes que fallecieron presentaron bacteriemia coincidiendo con los aquellos que presentaron algún grado de respuesta inflamatoria incluyendo choque con necesidad

incluso de ventilación mecánica y drogas aminérgicas, lo que hace pensar que estos pacientes ingresaron tardíamente a sala de urgencias.

CONCLUSIÓN:

En este estudio se observó que el presentar algunos eventos de SRIS, sepsis, choque séptico, ventilación mecánica son factores asociados a una mayor mortalidad, así mismo el demostrar hemocultivos positivos especialmente por *Pseudomonas aeruginosa* empeora el pronóstico de vida, por lo que la observación de criterios clínicos tan simples como que un paciente requiera de ventilación mecánica o muestre datos de SRIS aunado a un hemocultivo positivo debe alertar al clínico, en que el riesgo de fallecer de un paciente con LLA que ingresa a urgencias es factible, por lo que se considera que estos factores deben ser buscados intencionadamente en todo paciente al ingreso a urgencias.

REFERENCIAS:

1. - Shaw PJ. Suspected infection in children with cancer. JAC 49 Suppl. S1. 2002; 63 - 67.
2. - Alexander SW, Wade KC, Hibberd PL, Parsons SK. Evaluation of risk prediction criteria for episodes of febrile neutropenia in children with cancer. J Pediatr Hematol Oncol 2002; 24 (1): 38 - 42.
3. - Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Levine AS, y col. Duration of empiric antibiotic therapy in granulocytopenic patients with cancer. Am J Med.1979; 67: 194 - 200.
4. - Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, Chapman D, Heller G. The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease, at low risk for bacteremia and complications of sepsis. Cancer.1996; 77: 791 - 8.
5. - Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Arch Intern Med.1988; 148: 2561 - 67.
6. - Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. J Clin Oncol.1992; 10: 316 - 322.
7. - Talcott JA, Whalen A, Clark J, Rieker PP, Finberg R. Home antibiotic therapy for low-risk cancer patients with fever and neutropenia: a pilot study of 30 patients based on a validated prediction rule. J Clin Oncol.1994; 12: 107 - 114.
8. - Paganini HR, Sarkis CM, De Martino MG, Zubizarreta PA y co. Oral administration of cefixime to lower risk febrile neutropenic children with cancer. Cancer.2000; 88: 2848 - 52.
9. - Orudjev E, Lange BJ. Evolving concepts of management of febrile neutropenia in children with cancer. Med Pediatr Oncol.2002; 39: 77 - 85.

10. - Malik I, Hussain M, Yousuf H. Clinical characteristics and therapeutic outcome of patients with febrile neutropenia who present in shock: need for better strategies. *J. Infect.*2001; 42: 120 - 125.
11. - Pizzo PA. Fever in immunocompromised. *N Engl J Med.*1999; 341 (12): 893 - 99.
12. - Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. *Drug therapy.* 1993; 328 (18): 1323 - 29.
13. - Lehrnbecher T, Stanescu A, Kühn. Short courses of intravenous empirical antibiotic treatment in selected febrile neutropenic children with cancer. *Infection.*2001; 30: 17 - 21.
14. - Kho AY, Pizzo PA. Fever and Granulocytopenia. IN: Long SS, Pickering LK, Prober ChG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases.* Churchil Livingstone, New York.2003: 567 - 575.
15. - Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KV Bodey GP. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis.*1997; 25: 247 - 59.
16. - Labenne M, Hubert P, Gaillard JL. Diagnosis of pulmonary infections in critically III immunocompromised children. *Pediatr Pulmonol.*1997; supp 16: 59 - 60.
17. - Guiguet M, Blot F, Escudier B, Antoun S, y col. Severity-of-illness scores for neutropenic cancer patients in an intensive care unit: Which is the best predictor? Do multiple assessment times improve the predictive value?. *Crit Care Med.*1998; 26: 488 - 493.
18. - Kress JP, Christenson J, Pohlman AS, Linkin DR, Hall JB. Outcomes of critically III cancer patients in a university hospital setting. *Am J Respir Crit Care Med.*1999; 160: 1957 - 61.
19. - Quadri TL, Brown AE Infectious complications in the critically III patient with cancer. *Semin Oncol.*2000; 27 (3): 335 - 46.
20. - Walter T. Hughes, Donald Armstrong, Gerald P. Bodey, et al. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *Clin Infect Dis,* 2002; 6 (34): 730 - 51.
21. - Rangel FS, Wenzel RP. The Epidemiology and natural history of bacterial sepsis, In: Fein AM, Abraham EM, Balk RA, Bernard GR, Bone RC, Dantzer DR, Frink MP, (eds) *Sepsis and Multiorgan Failure.* Williams and Wilkins, Pennsylvania USA, 1997: 27-34.