

Neutropenia febril de alto riesgo en leucemia aguda. Experiencia en un hospital público. Programa Nacional de Drogas Antineoplásicas del Adulto (PANDA), Hospital del Salvador, 1991-2001

Bárbara Puga L, Ismael Puga R^b, María Elena Cabrera C,
María Soledad Undurraga S, Carolina Guerra C^a,
Gonzalo Urrejola S^c, Pilar Toro V^c.

*High risk febrile neutropenia
in acute leukemia.*

The experience of a public hospital

Background: Febrile neutropenia is one of the most important problems to face during the treatment of acute leukemia. **Aim:** To assess the results of a standardized protocol for the treatment of febrile neutropenia and compare it with a period in which treatment was not standardized. **Patients and methods:** One hundred and eight episodes of febrile neutropenia in 69 patients, treated with a standardized antimicrobial protocol between 1996 and 2001, were analyzed. The protocol consisted in the use of a combination of antimicrobial whose spectrum was broadened progressively according to the isolated microorganisms and the involved foci. These were compared with 83 episodes in 54 patients, treated without standardized protocols between 1990 and 1995. **Results:** Both groups of patients were comparable. Their ages ranged from 15 to 65 years old. The male/female ratio was 1.3 and the lymphoblastic/myeloid leukemia ratio was 1.4. Sixty one percent of episodes occurred during induction chemotherapy and mean duration of neutropenia was 17 days. A clinically significant focus was identified in 72% of episodes and a microorganism was isolated blood culture in 35% of them. There was a predominance of gram negative organisms. The mortality decreased from 18 to 9% in the period 1996-2000 ($p=0.094$). **Conclusions:** The use of a standardized antimicrobial protocol reduced the mortality in febrile neutropenia, even when colony stimulating factors and filtered air rooms are unavailable (Rev Méd Chile 2003; 131: 1023-30).
(Key Words: Chemotherapy, adjuvant; Drug therapy; Leukemia; Neutropenia)

Recibido el 24 de enero, 2003. Aceptado en versión corregida el 28 de julio, 2003.

Sección de Hematología, Servicio de Medicina, Hospital del Salvador, SSMO, Santiago de Chile.

^a Médico Internista en formación en Hematología, Servicio de Medicina, Hospital del Salvador, SSMO.

^b Estudiante de Sociología, Universidad de Chile. Ayudante cátedra de Análisis Estadístico III y IV.

^c Internos de Medicina, Facultad de Medicina Sede Oriente, Universidad de Chile.

Correspondencia a: Bárbara Puga Larraín. Guillermo Acuña
2755, Providencia, Santiago, Chile. Fono: 09 5799928-4745727.
E mail: barbarapuga@yahoo.com.ar

La neutropenia constituye uno de los problemas más importantes en el tratamiento de una leucemia aguda. Esta se origina en la infiltración de la médula ósea por células leucémicas y es agravada secundariamente por la quimioterapia utilizada en el tratamiento. La frecuencia de infecciones alcanza prácticamente a 100% y el riesgo de mortalidad es muy elevado si el tratamiento se retrasa o es inadecuado¹⁻³.

La neutropenia de alto riesgo es aquella cuyo recuento absoluto de neutrófilos es menor de 100 x mm³, tiene una duración proyectada mayor de 7 días, es de rápida instalación, y se asocia con alteración de piel y mucosas⁴. Estos criterios se cumplen siempre en el paciente con leucemia aguda^{2,5-9}. Existe consenso en la actualidad que la neutropenia febril de alto riesgo debe ser reconocida como una emergencia médica. El paciente debe ser hospitalizado, recibir tratamiento antibiótico inmediato, empírico, intravenoso, bactericida y en dosis máximas, que tenga cobertura al menos frente a bacilos Gram (-). Este tratamiento suele corresponder a un aminoglicósido asociado a cefalosporinas de tercera generación (antipseudomónicas) o monodrogas como ceftazidima, imipenem, cefepime o meropenem. La asociación de antibióticos antiestafilocócicos de primera línea es más discutido^{1,10-13}.

Se han diseñado varias medidas tendientes a disminuir la mortalidad por neutropenia en estos pacientes. Entre ellas, técnicas de aislamiento con unidades de hospitalización de alta complejidad (flujo laminar, ropa, comida estéril, etc.) y uso de medicamentos que acortan los períodos de neutropenia (factores estimulantes de colonias granulocíticas). Sin embargo, estas estrategias tienen un beneficio dudoso fuera de presentar un costo elevado.

Existen evidencias fundadas que la aplicación de un protocolo antibiótico que cumpla con las características internacionales y considere la flora local, es la medida de mayor importancia para reducir la mortalidad por infección en leucemia aguda¹¹⁻¹³.

Por este motivo, en octubre de 1996 se inició un protocolo que cumplía con estos requisitos en la Unidad de Inmunosuprimidos del Hospital del Salvador, para el tratamiento de los pacientes con leucemia aguda. En esta publicación evaluamos los resultados de cuatro años de trabajo, comparándolos con el período previo, sin un tratamiento antibiótico preestablecido.

La hipótesis de trabajo para este análisis comparativo es que la aplicación de dicho protocolo

antibiótico disminuye significativamente la mortalidad por infección, durante el período de neutropenia severa, en pacientes con leucemia aguda.

MATERIAL Y MÉTODO

Se revisaron las fichas clínicas de los 123 pacientes con leucemia aguda que presentaron neutropenia febril, tratados en la Unidad de Inmunosuprimidos del Hospital Salvador entre 1991 y septiembre de 2001. Desde octubre de 1996 los datos fueron ingresados prospectivamente a una base de datos establecida al momento de iniciar el protocolo antibiótico de neutropenia febril. En 219 episodios de neutropenia febril en leucemia aguda fue posible obtener los datos completos para el análisis (92% de todos los episodios de neutropenia febril tratados en la unidad en este período). Se excluyó 25 episodios de neutropenia moderada y 3 episodios de neutropenia leve, por no cumplir con los requisitos del objetivo de este trabajo. El análisis se efectuó en 191 episodios de neutropenia severa.

El protocolo de neutropenia febril (se muestra en el anexo), estuvo a disposición del médico en la unidad de inmunosuprimidos y se capacitó sobre él a residentes y médicos del servicio de urgencia. Tanto el departamento de infectología como farmacia fueron informados sobre su funcionamiento, asegurando así la entrega inmediata de los antibióticos. Se instruyó también al paciente para asegurar una consulta oportuna.

Todas las variables de instrumento corresponden a la recomendación realizada por el panel de consenso del año 1989 de la *Immunocompromised Host Society*¹⁵. Se consideró fiebre a la presencia de t° bucal >38,5°C o axilar >38°C en una sola toma, o t° bucal >38°C o axilar >37,5°C en dos tomas con más de una hora de diferencia. Se consideró neutropenia severa al recuento absoluto de segmentados y baciliformes (RAN) ≤100 x mm³ en un paciente con diagnóstico de leucemia aguda. Se comparó un grupo histórico considerando al período previo al protocolo, con el período posterior al inicio de éste, considerando como variable dependiente la incorporación del protocolo de neutropenia febril.

El análisis de los datos se llevó a cabo con: Univariable Descriptivo, Bivariable relacional y Multivariable. Se utilizó para análisis univariable: Frecuencias, Promedios. Bivariable: Diferencia de Medias, Correlación (p). Multivariable: Regresión Logística.

RESULTADOS

Ambos períodos comparados fueron similares en cuanto al número de episodios, discreto predominio del sexo masculino, promedio de edad cercano a 35 años, leve predominio de leucemia mieloide aguda sobre leucemia linfocítica aguda. También, ambos grupos fueron similares en cuanto a la frecuencia de episodios de neutropenia febril en la inducción de la remisión y en el promedio de días de duración de la neutropenia y de hospitalización. Tabla 1.

Se detectó un foco clínico infeccioso en 70% de los episodios de neutropenia febril, en ambos grupos. En el período pre-protocolo se observó una prevalencia del compromiso oral en 46,5% de los casos, destacando 16 episodios de amigdalitis. Un foco pulmonar se observó en 20,6% de los casos (12 episodios). No se registró concomitancia de focos clínicos. En el período del protocolo prevaleció el compromiso pulmonar y perianal, con 27% de los casos (21 episodios cada uno). Tres episodios tenían 2 focos concomitantes y uno, tres. Tabla 2.

Tabla 1. Características de la población estudiada antes y durante el uso del protocolo de neutropenia febril

	Pre-protocolo	Protocolo	Total
Nº de pacientes	54	69	123
Nº de episodios de neutropenia febril severa	83	108	191
Sexo (masculino/femenino)	1,3	1,4	1,4
Promedio de edad (años)	36	34	35 (15-65)
Tipo de leucemia LMA/LLA	1,6	1,3	1,4
Período de tratamiento:			
Quimioterapia de inducción	71%	62%	61%
Quimioterapia de consolidación	29%	38%	39%
Promedio de días de neutropenia	17,2	17,1	17
Días promedio de hospitalización	27,7	21,4	24,1
Presencia de foco clínico infeccioso	70%	74%	72%

Tabla 2. Focos clínicos encontrados en 191 episodios de neutropenia febril antes y durante el uso del protocolo antibiótico

Focos clínicos	Pre-protocolo	(%)	Protocolo	(%)	Total	(%)
Con foco	58	70	80*	74	138	72,3
Oral	27	46,5	14	16,9	41	29,1
Pulmonar	12	20,7	18	21,7	33	23,4
Perianal	2	3,4	18	21,7	23	16,3
Cutáneo	7	12,1	9	10,8	9	6,4
Nasal	2	3,4	1	1,2	3	2,1
Sinusal	0	0	2	2,4	2	1,4
Ótico	1	1,7	0	0	1	0,7
CVC	2	3,4	2	2,4	4	2,8
Esofágico	0	0	1	1,2	1	0,7
Abdominal	2	3,4	17	20,5	19	13,5
Urinario	2	3,4	0	0	2	1,4
Ginecológico	1	1,7	1	1,2	2	1,4
Sin foco	11	13	22	20	33	17
Sin datos	14	17	6	6	20	11
Total episodios	83	100	108	100	191	100

Hubo 3 episodios con 2 focos simultáneos y uno con tres focos clínicos.

El tratamiento antibiótico recibido por estos pacientes en el período pre-protocolo fue diverso, no protocolizado. La quinta parte de ellos cumplía criterios básicos para el manejo de neutropenia febril. Se usó monoterapias con sulbactam-ampicilina, metronidazol, cloxacilina, ampicilina, gentamicina o asociaciones entre estos antibióticos. La respuesta a este primer esquema de tratamiento antibiótico fue efectiva en 66,3% (55 episodios), efectiva con modificación en 4,6% (5 episodios) y fracasó en 27,7% (23 episodios). El promedio de días de uso de factores estimulantes de colonia granulocítica-monocítica fue 0,4 días, ya que fue utilizado por un solo paciente. Se hizo profilaxis antibiótica con ciprofloxacino en un caso. Desde el punto de vista clínico hubo una evolución favorable en 82% de los casos (68 episodios), con una mortalidad de 18%. Durante el período del protocolo los criterios de éste se cumplieron en todos los casos excepto en 3. En 32 episodios no se cumplió con los criterios menores, que corresponde a la adición de un tercer antibiótico según el foco clínico. La respuesta a este primer esquema de tratamiento antibiótico fue efectiva en 59% de los casos, efectiva con modificación en 11% y fracasó en 30%. En un paciente se utilizó factores estimulantes de colonia granulocítica-monocítica. Se hizo profilaxis antibiótica con ciprofloxacino en 13% de los casos. Desde el punto de vista clínico, 91% de los casos evolucionó favorablemente, con una mortalidad de 9% significativamente menor que el período anterior (p 0,094). Tabla 3.

Los hemocultivos resultaron positivos en 40 y 30% de los episodios, en el período previo y durante el protocolo, respectivamente. En ambos períodos se observó un discreto predominio de gérmenes Gram (-), sobre Gram (+). Se desarrolló *Pseudomonas aeruginosa* en 20,6% de los hemocultivos positivos en el período pre-protocolo, en cambio, sólo 3,7% en el período del protocolo preestablecido. En ambos grupos se detectó 3 episodios de neutropenia febril en que se aislaron 2 gérmenes. Tabla 3.

DISCUSIÓN

Las características clínicas de los pacientes y la duración de la neutropenia en ambos grupos fueron comparables. La mayor detección de focos clínicos en nuestro centro respecto a la literatura (70 vs 40%)^{12,13,16}, se debe a que los síntomas referidos por el paciente son considerados como evidencia de foco infeccioso, aun en ausencia de signos clínicos de inflamación. Esta orientación nos parece importante ya que nos permite utilizar un esquema antibiótico de menor espectro (y menor costo) que se amplía según los gérmenes habituales de cada sitio comprometido. Respecto a los focos clínicos encontrados, la mayor prevalencia de foco oral en nuestros pacientes, 29% vs 19% referido por la literatura, está en relación a la deficiente salud oral de nuestra población. Encontramos también, una mayor prevalencia de foco pulmonar, probablemente relacionada con los focos

Tabla 3. Características de los episodios de neutropenia febril y resultados obtenidos antes y durante el uso del protocolo de neutropenia febril

	Pre-protocolo	Protocolo
Episodios con profilaxis antibacteriana	1	14
Clasificación del tipo de neutropenia febril:		
Demostración microbiológica en hemocultivos	40%	30%
Sólo foco infeccioso clínico	61%	57%
Fiebre de causa no clara	2%	13%
Respuesta al primer esquema antibiótico:		
Efectiva	66%	59%
Efectiva con modificación	5%	11%
Fracaso	28%	30%
Uso factores estimulantes de colonia	1 episodio	1 episodio
Evolución clínica del episodio de neutropenia febril:		
Favorable	82%	91%
Fallece	18%	9%

Tabla 4. Patógenos aislados de hemocultivos en 191 episodios de neutropenia febril, antes y durante la puesta en marcha del protocolo antibiótico

Gérmén	Pre-protocolo	(%)	Protocolo	(%)	Total	(%)
G (-)	16	51,5	18	56,4	34	54,1
<i>E Coli</i>	6	19,3	11	36,7	17	27,9
<i>Pseudomonas sp</i>	5	16,1	2	6,7	7	11,5
<i>Enterobacter sp</i>	3	9,7	0	0	3	4,9
<i>Klebsiella</i>	0	0	2	6,7	2	3,3
<i>Corynebacterium</i>	2	6,4	1	3,3	3	4,9
<i>Acynetobacter</i>	0	0	1	3,3	1	1,6
G (+)	14	45,1	13	43,2	27	44,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	16,1	1	3,3	6	9,8
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5	16,1	1	3,3	6	9,8
<i>Streptococcus viridans</i>	4	12,9	9	30	13	21,3
<i>Bacillus subtilis</i>	0	0	1	3,3	1	1,6
<i>Bacillus g (+) esporulado</i>	0	0	1	3,3	1	1,6
Hongos	1	3,2	0	0	1	1,6
<i>Aspergillus</i>	1	3,2	0	0	1	1,6
Total	31	100	30	100	61	100

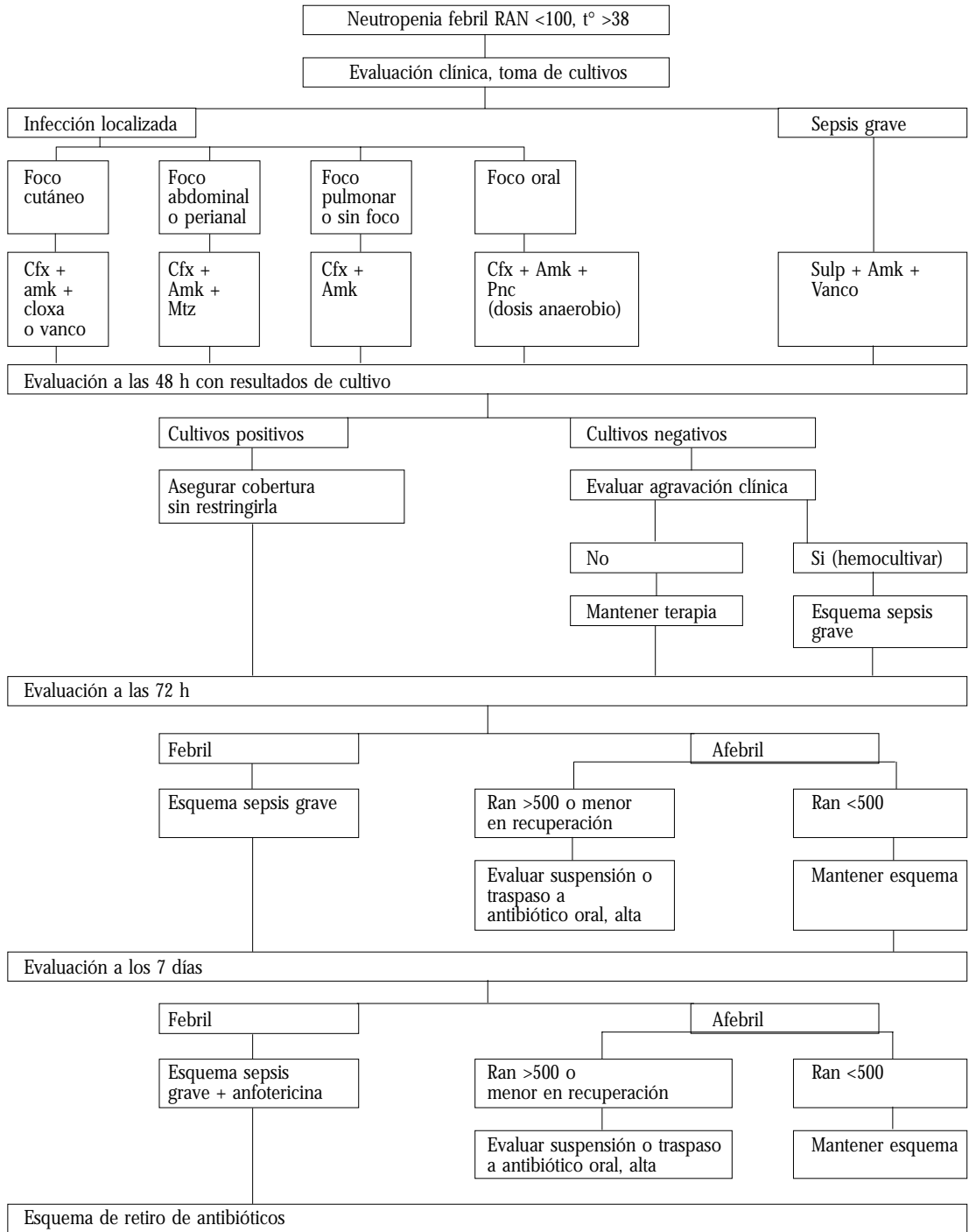
orales antes mencionados y en relación a la gravedad de la inmunosupresión de nuestros pacientes^{12,16}.

El porcentaje de hemocultivos positivos se redujo en el período del protocolo antibiótico (35% vs 25%). Esta diferencia podría explicarse por una mayor precocidad en la atención de los pacientes. Aún así, ambas cifras son similares a las observadas en otros centros, las que no exceden de 35%^{11,12,17}. Respecto a los agentes microbiológicos aislados, se observó un leve predominio de gérmenes Gram (-), sobre los Gram (+) (54% vs 44%). Nuestros resultados son similares a los descritos por países en vías de desarrollo o a los encontrados en Europa y Estados Unidos en la década 1960-69 y 1970-79^{9,15,21}. Estos difieren de los hallazgos actuales en los países más desarrollados, donde los gérmenes más frecuentes son los Gram (+). Este cambio se debe al uso habitual de catéteres subcutáneos, de técnicas invasivas y al uso generalizado de esquemas antibióticos de profilaxis contra Gram (-), práctica que hemos utilizado sólo en forma ocasional^{3,7,9,10,16,17}. El uso de accesos venosos centrales en nuestros pacientes, no fue cuantificado.

La efectividad clínica del primer esquema antibiótico observada en los estudios internaciona-

les oscila entre 80 y 90%^{11,12,18,19}. Nuestros resultados en ambos grupos son inferiores (60%). En el grupo pre-protocolo estos bajos resultados pueden explicarse por el uso de esquemas antibióticos que no cumplen con las características necesarias para el manejo de estos pacientes, lo que se correlaciona con una alta mortalidad (18%). Sin embargo, en el grupo del protocolo, la baja efectividad del primer esquema antibiótico no se tradujo en un aumento de la mortalidad. Por el contrario, ésta fue más baja (9%). Quizás se deba a que en la neutropenia de alto riesgo, la respuesta a los antibióticos es más lenta, con declinación de la fiebre más tardía y que probablemente la primera evaluación del esquema antibiótico deba postergarse al quinto día y no a las 72 h, en los pacientes que se mantienen febriles pero estables. (Anexo). Otro factor que puede incidir en esta baja respuesta inicial es la falta de adición de antibióticos por foco, que se observó en 32 episodios, lo que puede retardar la respuesta clínica. Estos resultados muestran que es posible realizar un esquema de adición de antibióticos en forma progresiva, evitando resistencias bacterianas y con costos reducidos, sin afectar la mortalidad.

Anexo 1. Protocolo neutropenia febril, Hospital del Salvador, 1996



Cfx= ceftriaxona 1 g c/12 h. Amx= Amikacina 15 mg/kg/día. Vanco= Vancomicina 500 mg c/6 h. Mtz= Metronidazol 500 mg c/8 h. Pnc= Penicilina sódica 12.000.000 u/24 h. Sulp= Sulperazona 1,5 g c/8 h. Cloxa= Cloxacilina 12 g /24 h.

Si se analiza el valor pronóstico de cada variable independiente, observamos que constituyen factores de riesgo de mortalidad por infección: la edad, la leucemia aguda linfoblástica, neutropenia febril en inducción, que exista un foco abdominal y que la respuesta al primer esquema antibiótico no sea efectiva. Por el contrario, constituyen factores de protección de mortalidad por neutropenia febril: el uso de profilaxis antibiótica, la presencia de un foco perianal y que se trate de una neutropenia sin confirmación microbiológica.

Es reconocido que el riesgo de mortalidad aumenta con la edad, lo que asociado a menor número de respuestas, explica el desarrollo de múltiples protocolos para el manejo de la leucemia aguda en el paciente mayor^{23,24}. Llama la atención el hallazgo de una mayor mortalidad en LLA en comparación con LMA (22 vs 14%), que se relaciona directamente con la puesta en marcha de un protocolo de tratamiento que incluye el uso de corticoides en dosis altas y periodos de aplasia más intensos y prolongados, con un mayor riesgo de desarrollar infecciones micóticas. También es un hecho conocido que existe un mayor riesgo de mortalidad durante la quimioterapia de inducción de la remisión, ya que la neutropenia severa es más prolongada y los pacientes suelen iniciar tratamiento estando sépticos¹⁷.

El hallazgo del foco abdominal como factor de riesgo, probablemente está en relación a la gravedad de las sepsis por Gram (-) y a que no estamos cubriendo precozmente un agente como la pseudomonas. Se plantea la necesidad de incorporar en primera línea ceftazidima cuando se trate de un foco abdominal.

El pronóstico que juega la caída de la fiebre a las 72 h de iniciado el primer esquema antibiótico, apoya la necesidad de utilizar esquemas antibióticos de amplio espectro, dosis altas, intravenoso y empírico, en el manejo de la neutropenia febril de alto riesgo.

El foco perianal como factor de mejor pronóstico, puede estar en relación a una consulta más precoz, dada por la sintomatología propia, ya que este foco no se asoció a un mayor porcentaje de efectividad al primer esquema antibiótico.

Con respecto al uso de antibióticos en forma profiláctica, los hemos utilizado sólo en forma irregular. Principalmente ciprofloxacino (250-500 mg c/12 h) en pacientes afebriles con neutropenia de mayor riesgo. Esta es la variable que muestra una mayor probabilidad de evolución favorable. La profilaxis antibiótica en leucemias agudas disminuye los episodios de neutropenia febril, pero con el inconveniente de aumentar las infecciones por Gram (-) resistentes y por Gram (+). Su uso ha sido oscilante en el tiempo, con una tendencia a prescindir de ellos. Su uso en nuestro medio puede ser discutible, en pacientes de mayor edad o con antecedentes de sepsis graves en episodios de neutropenia anteriores.

La neutropenia sin confirmación microbiológica sería un factor protector ya que probablemente se trata de infecciones iniciales sin bacteremias.

CONCLUSIÓN

Nuestro estudio demuestra que la incorporación del protocolo de neutropenia febril produjo una disminución significativa de la mortalidad por infección de 18 a 9%, al compararla con el período pre-protocolo (p 0,094), en una unidad de aislamiento individual simple y sin el uso de factores estimulantes de colonia. La mortalidad cercana a 10%, similar a la observada en la literatura, es un logro importante, si consideramos las características de nuestra unidad de inmunosuprimidos, la gravedad de los pacientes y el nivel sociocultural de nuestra población⁷. El esquema propuesto de iniciar la terapia antibiótica con ceftriaxona-amikacina, permite resolver un porcentaje importante de episodios de neutropenia febril, racionalizando el uso de antibióticos de última generación. La evolución estrecha del paciente, evaluando los focos clínicos para la incorporación de otros antibióticos al esquema inicial, es avalado por estudios internacionales²⁵. No es posible realizar un modelo predictivo de calidad de los factores de riesgo y protectores, ya que el número de variables es insuficiente.

REFERENCIAS

1. HUGHES WT, ARMSTRONG D, BODEY GP, RONALD R, MANDELL GL, MEYERS JD ET AL. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. From the Infectious Diseases Society of America. *J Infect Dis* 1990; 161: 381-96.
2. BODEY GP, BUCKLEY M, SATHE YS, FREIREICH EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute

- leukemia. *Ann Intern Med* 1996; 64: 328-40.
3. KRAMER BS, PIZZO PA, ROBICHAUD KJ, WITESBSKY F, WESLEY R. Role of serial microbiological surveillance and clinical evaluation in the management of cancer patients with fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982; 72: 561-8.
 4. PIZZO PA. Current concepts: Fever in immunocompromised patients. Review article. *N Engl J Med* 1999; 341: 893-900.
 5. HEIL G, HOELZER D, SANZ MA, LECHNER K, LIU YIN JA, PAPA G ET AL. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of filgrastim in remission induction and consolidation therapy for adults with the novo acute myeloid leukemia. *Blood* 1997; 90: 4710-808.
 6. LARSON RA, DODGE RK, LINKER CA, STONE RM, POWELL BL, LEE EJ ET AL. Randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1998; 92: 1556-64.
 7. ROLSTON KVI. New trends in patient management: risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 515-21.
 8. TALCOTT JA, SIEGEL RD, FINBERG R. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia. A prospective two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992; 10: 316-22.
 9. SANTOLAYA ME. Neutropenia febril en el paciente con cáncer. Conceptos actuales sobre criterios de riesgo y manejo selectivo. *Rev Méd Chile* 2001; 129: 1449-54.
 10. Donowitz GR, Mari DG, Crnich CJ, Pappas PG, Rolston KVI. Infections in the neutropenic patient-new views of an old problem. American Society of Hematology. Education Program Book. *Hematology* 2001; 113-39.
 11. RAMPHAL R. Is monotherapy for Febrile Neutropenia still a viable alternative? *Clin Infect Dis* 1999; 29: 508-14.
 12. J BROWNE M, COMMERS J, COTTON D, GRESS J, LONGO D, MARSHALL M ET AL. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1988; 315: 552-8.
 13. RAMPHAL R. Método terapéutico innovador con cefepima en el tratamiento empírico de la neutropenia febril. *Infectious diseases in clinical practice*, Suplemento especial, Simposio: San Francisco USA, sept, 1999.
 14. PUGA B, CABRERA ME, UNDURRAGA MS, ETCHEVERRY R, VACAREZZA R, DUCACH G. Leucemia mieloide aguda del adulto: resultados del protocolo nacional de drogas antineoplásicas. Hospital del Salvador 1990-1998. *Rev Méd Chile* 2000; 128: 1191-8.
 15. The design, analysis and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. From the Immunocompromised Host Society. Report of a consensus panel. *J Infect Dis* 1990; 161: 397-40.
 16. RUBIO M, PALAU L, ROMERO VIVAS J, DEL POTRO E, DÍAZ-MEDIAVILLA J ET AL. Predominance in Gram positive microorganisms as a cause of septicemia in patients with haematological malignancies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15: 101-4.
 17. CORRADO G, ALIMENA G, LATAGLIATA R, MORANO SG, CELESTI F, COPPOLA L ET AL. Out patient management of acute myeloid leukemia after consolidation chemotherapy. Role of a hematologic emergency unit. *Haematologica* 1999; 84: 814-9.
 18. VERHAGEN CS, DE PAW B, DE WITTE T, JANSSEN J, WILLIAMS K, DE MULDER P ET AL. Randomized prospective study of Ceftazidime versus Ceftazidime plus Cephalotin in empiric treatment of febrile episodes in severely neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 191-6.
 19. PALMBLAD J, LÖNNQVIST B. Combination of amikacin and either ampicillin or cephalotin as initial treatment of febrile neutropenic patients. *Acta Med Scand* 1982; 212: 379-84.
 20. HUGHES WT, ARMSTRONG D, BODEY GP, BOW EJ, BROWN AE, CALANDRA T ET AL. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *CID* 2002; 34: 730-48.
 21. JAGARLAMUDI R, KUMAR R, KOCHUPILLAI V, KAPIL A, BANERJEE U, THULKAR S. Infections in acute leukemia: an analysis of 240 febrile episodes. *Med Oncol* 2000; 17: 111-6.
 22. PUGA B, CABRERA ME, UNDURRAGA MS. Leucemia linfoblástica aguda del adulto, Protocolo Nacional de Drogas Antineoplásicas del Adulto (PANDA). Hospital del Salvador 1990-1997. *Rev Méd Chile* 1998; 126: 1093-9.
 23. STONE RM, MAYER RJ. The approach to the elderly patient with acute myeloid leukemia. *Haematol Oncol Clin North Am* 1993; 7: 65.
 24. LOWENBERG B, ZITTON R, KERKHOFS H, JEHN U, ABLLS J, DESSACHER L ET AL. On the value of intensive remission-induction chemotherapy in elderly patients of 65+ years with acute myeloid leukemia: A randomized phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1268-74.
 25. Guías para el manejo de la neutropenia febril en el paciente con cáncer. Infectious Disease Society of America (IDSA) 2002. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-48.