

Complicaciones Infecciosas en Pacientes con Enfermedad Neoplásica

*Dr. Adolfo Bagnarello Monge, F.A.C.P.

**Dr. Juan J. Umaña Jara

Experiencias en el Hospital México con 36 pacientes.

RESUMEN

Se revisaron los expedientes de 69 pacientes portadores de neoplasias sólidas, neoplasias hematológicas y otras condiciones hematológicas asociadas a neutropenia y/o inmunosupresión. Treinta y tres pacientes tuvieron evidencia de infección por criterio clínico, bacteriológico, radiológico y/o de autopsia. En este grupo, la enfermedad de fondo más frecuente fue leucemia mielocítica crónica en fase blástica y leucemia mieloblástica aguda, usualmente en pacientes mayores de 50 años.

En el 50% de los pacientes con evidencia de infección se pudo aislar el microorganismo responsable. *Stafilococo aureus* en 3/17 y bacilos gram negativos en 11/17 casos. Otros microorganismos oportunistas como *Aspergillus sp.*, *Mycobacterium tuberculosis* y *Candida sp.* causaron infección en 6 pacientes. El grupo de 16 pacientes con bacteriología negativa posiblemente refleja defectos de enfoque diagnóstico y/o técnica de laboratorio en nuestro medio. La radiología de torax fué el procedimiento diagnóstico más informativo, mostrando patología pulmonar en 60% de los pacientes, usualmente broncopneumonía bilateral.

La mortalidad estuvo relacionada directamente con granulocitopenia de menos de 500 segmentados/mm³. A su vez, la granulocitopenia se presentó más frecuentemente en pacientes que recibieron cytarabine, thioguanine y mercaptopurine.

Summary

Infectious complications in cancer patients occurred mainly in hematologic malignancies. Acute myeloblastic leukemia and chronic myelocytic leukemia with blast crisis were usually present. In this setting, infection developed when neutrophil counts dropped below 500 cells/mm. Gram-negative bacilli and *Staphylococcus aureus* were implicated as etiologic agents in 50% of patients.

Pulmonary infections accounted for 20/36 cases, and in this regard, a chest x ray examination was the most useful diagnostic procedure. Some recommendations are made aiming for an aggressive diagnostic approach and a proper antibiotic management of these acutely sick patients.

INTRODUCCION

Grandes avances han sido logrados recientemente en el manejo de las enfermedades neoplásicas resultado en una prolongación significativa de la sobrevivida de estos pacientes, e incluso algunas curaciones definitivas (1, 2, 3, 4, 5). Sin embargo, esta sobrevivida puede ser reducida marcadamente por complicaciones infecciosas, que se han constituido en la causa más importante de muerte en pacientes con leucemia y linfoma (6, 7, 8, 9).

*Asistente en Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas. Hospital San Rafael, Alajuela.
**Residente de Medicina. Hospital México.

Es por tanto de suma importancia analizar el estado de este problema en nuestro medio para tratar de mejorar el abordaje diagnóstico y terapéutico de este difícil problema.

Materiales y métodos

Se revisaron los expedientes de 69 pacientes del Hospital México, que eran portadores de neoplasias hematológicas, neoplasias sólidas y otras condiciones hematológicas asociadas a neutropenia y/o inmunosupresión, que tuvieron evidencia de algún proceso infeccioso. El criterio para definir infección se basó en datos clínicos (fiebre, escalofríos, hallazgos físicos), bacteriológicos, radiológicos y/o de autopsia. Aquellos pacientes febriles en los cuales no se logró documentar un foco infeccioso fueron excluidos del estudio.

Se efectuó un análisis detallado de cada expediente con énfasis en la historia clínica, enfermedad de fondo, terapia inmunosupresora y antibiótica, recuento leucocitario mínimo durante el periodo de infección, bacteriología de esputo, sangre, orina, líquido pleural, líquido cefaloraquídeo, y piel; radiología pulmonar y sobrevida en relación al grado de depresión medular, quimioterapia administrada y tratamiento antibiótico. Se efectuó también una correlación con la literatura existente relevante a los puntos básicos de diagnóstico y tratamiento del paciente febril leucopénico.

Resultados

Se revisaron los expedientes de 69 pacientes con neoplasias hematológicas y sólidas. Treinta y seis pacientes no tuvieron evidencia de infección clínica o bacteriológica, incluyendo 16 pacientes con linfoma y 20 pacientes con carcinoma de mama. Treinta y tres pacientes tuvieron evidencia de infección clínica, bacteriológica al momento de la autopsia. De este último grupo, la mayoría fueron pacientes mayores de 50 años, con una relación de 1:1 entre hombres y mujeres. La enfermedad neoplásica de fondo más frecuente fué leucemia mieloblástica aguda y leucemia mielocítica crónica.

(Cuadro I). El tiro de cuadro infeccioso predominante fué broncopneumonía bacteriana en 15 pacientes (Cuadro II).

El agente infeccioso etiológico no pudo ser identificado en el 50% de los pacientes. El resto mostró bacilos gramnegativos y estafilococos aureus con algunos casos de tuberculosis e infección micótica invasiva. (Cuadro II).

La sobrevida estuvo relacionada directamente al nivel de granulocitos circulantes. Nueve de 13 pacientes con menos de 500 granulocitos/mm³ fallecieron, en comparación a 5/10 pacientes con más de 1000 granulocitos/mm³. Los pacientes infectados que eventualmente sobrevivieron tuvieron no solamente buena reserva de granulocitos circulantes, sino también procesos infecciosos menos agresivos tales como infección de vías urinarias, infección de tejidos blandos, sinusitis, y pneumonía pneumocócica.

La radiografía de torax fué el procedimiento diagnóstico que ofreció mayor información, mostrando usualmente imágenes de consolidación en 18 pacientes. Dos pacientes con pneumonía al momento de la autopsia tuvieron placas de torax normales durante la infección activa. Otros procedimientos diagnósticos se enumeran en el cuadro III. Citarabine, thioguanine, vincristina, mercaptopurina y prednisona fueron los quimioterápicos mas frecuentemente asociados a los casos con granulocitopenia y muerte por infección (9/20 casos).

Quince de 20 pacientes fallecidos recibieron antibióticos inefectivos generalmente en este tipo especial de infecciones. Dichos antibióticos fueron: colimicina, cloranfenicol, kanamicina, tetraciclina, lincomicina, penicilina y ampicilina. La mayoría de los pacientes recibieron combinaciones de drogas pero otros pacientes recibieron un único antibiótico. Una paciente que recibió unicamente penicilina mostró en autopsia múltiples abscesos pulmonares y hepáticos causados por *Pseudomonas aeruginosa*. Un paciente con aspergillosis diseminada recibió 7 diferentes antibióticos durante su hospitalización. Un paciente con septicemia por *Escherichia coli* recibió oxacilina. Un paciente con aspergillosis pulmonar recibió ampicilina y cefalotina. Un paciente con broncopneumonía a germen desconocido y otro con

tuberculosis pulmonar cavitaria no recibieron antibióticos.

Discusión

Infección es la causa más frecuente de muerte en pacientes con leucemia y linfoma (2, 6, 8). De aquí la importancia de estudiar detalladamente en nuestro medio todo lo relacionado con el diagnóstico, bacteriología y tratamiento de estos procesos infecciosos. En vista que infección es mucho menos frecuente en neoplasias sólidas, concentraremos nuestra discusión a pacientes con enfermedades malignas hematológicas de fondo.

En nuestra población de enfermos hematológicos con infección, el grupo más frecuentemente involucrado fueron mayores de 50 años.

La etiología de los procesos infecciosos es usualmente *Estafilococo aureus* y bacilos gram-negativos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacteriaceae* (Cuadro II) (10, 11, 12, 13, 14, 15). El 50% de nuestros enfermos sin embargo tuvo sepsis a germen desconocido, lo cual dificulta enormemente el tratamiento antibiótico adecuado. Es posible que estos gérmenes fueran del tipo anteriormente mencionado pero que por defectos de nuestro diagnóstico y/o de técnica bacteriológica no hayan sido detectados en vida.

Como la mayoría de los procesos infecciosos originaron en pulmón, es preciso ser más agresivo en la obtención de material diagnóstico pulmonar, previo al inicio de antibióticos. Si el paciente no expectora como al parecer sucedió en varios de nuestros pacientes, y si su condición clínica y hematológica lo permite, una punción transtraqueal o una broncoscopia fibroscópica debe hacerse tempranamente para la obtención de una muestra de secreciones respiratorias bajas.

Asimismo, la obtención de 3 hemocultivos sobre un intervalo de 1-2 horas previo al inicio de los antibióticos debe de efectuarse de rutina, ya que bacteremia es frecuente acompañante de procesos infecciosos localizados en estos pacientes. Menos frecuentes, pero de creciente importancia en los últimos años se encuentran las infecciones micóticas especialmente por *Candida* y *Aspergillus sp* (Cuadro II) (16). En nuestro

medio, tuberculosis debe siempre investigarse con jugos gástricos, esputo, y los otros métodos diagnósticos mencionados previamente (Cuadro III).

El sitio de infección usual es pulmonar en forma de broncopneumonía y pneumonía (Cuadro II), (17) en pacientes leucopénicos. Sin embargo otros focos infecciosos además de los enumerados en el cuadro II deben ser investigados, e incluyen abscesos rectales, faringitis, y hepatitis (17).

La enfermedad hematológica de fondo más frecuente fue leucemia mieloblástica aguda y leucemia mielocítica crónica en fase blástica (Cuadro I). Pacientes con estados iniciales de enfermedad de Hodgkin, a diferencia de aquellos con leucemia aguda raramente desarrollan septicemia, a menos que reciban quimioterapia intensiva. Otras infecciones raras pero que ocurren usualmente en pacientes con linfoma son: meningitis criptocócica (18), *Herpes simplex* diseminado (19), y meningitis por *Listeria monocitógena* (20, 21).

Entre los factores que predisponen a infección, el más importante es granulocitopenia. La incidencia y severidad de la infección está directamente relacionada al nivel absoluto de los granulocitos periféricos (22). Otros factores importantes son: ulceraciones de membranas mucosas post-quimioterapia o asociadas a leucopenia, catéteres intravenosos, sondas vesicales, defectos en inmunidad celular, trastornos cualitativos de los neutrófilos, corticoides, quimioterapia, radioterapia, y uso inadecuado de antibióticos. Pacientes recibiendo triple antibióticoterapia desarrollan superinfección en 12%, 25%, y 50% de los casos cuando el régimen se extiende por 6, 12, o más de 12 días, respectivamente (23).

El diagnóstico de infección en pacientes portadores de neoplasia se inicia con el conocimiento de la flora patógena específica que se asocia a cada tipo particular de enfermedad maligna. Es así como el paciente leucémico con granulocitopenia tendrá frecuentemente sepsis por bacilos gram-negativos con un foco pulmonar en la gran mayoría de los casos. Por tanto, una radiografía de tórax debe de tomarse en forma urgente y debe ser interpretada personalmente por el médico tratante en forma inmediata. Si el paciente presenta un proceso pulmonar infeccioso, se

envían 2 muestras adecuadas de esputo al laboratorio para frotis y cultivo. El frotis debe ser leído por el laboratorio inmediatamente, y el médico debe insistir en este reporte y en la calidad del frotis de acuerdo a criterios descritos previamente (24). Si el paciente no expectora, debe efectuarse punción transtraqueal o una broncoscopia fiberoptica (25, 26, 27) como describió anteriormente, para frotis y cultivo.

El frotis y cultivo de lesiones de piel son de gran utilidad en el diagnóstico de estafilococemia, y pueden mostrar otros gérmenes como *Candida* y *Aspergillus* (113), (Cuadro III).

Es importante recordar que el paciente con neoplasia o inmunopresión no puede responder a la infección con los signos usuales de infección (29), de tal manera que un infiltrado pulmonar potencialmente fatal, puede parecer insignificante radiográfica o clínicamente (30). Asimismo, los abscesos pueden parecer poco impresionantes y acuosos (29, 30), las infecciones urinarias pueden ocurrir en ausencia de piuria, disuria o lumbalgia (29), la faringitis puede ocurrir sin adenopatía o exudado (29), las lesiones rectales pueden parecer triviales (32, 31) y la meningitis purulenta puede presentarse con un líquido cefaloraquídeo en el cual se encuentra escasa reacción leucocitaria.

El fondo de ojo debe examinarse repetidamente buscando lesiones de endoftalmítis, asociada a infección sistemática por *Candida* y *Aspergillus*. *Candida* en orina es difícil de interpretar pero su presencia sugiere candidiasis invasiva cuando se detectan pseudohifas (33).

La búsqueda por micosis debe ser hecha especialmente en pacientes con fiebre persistente de varios días o semanas de duración, particularmente aquellos que han estado en recaída por algún tiempo, y en pacientes que han recibido antibióticos en forma prolongada.

Posterior a las 4 horas post-admisión y efectuados los procedimientos diagnósticos mencionados, debe iniciarse la terapia antibiótica parenteral en el paciente granulocitopénico con fiebre de novo. Para evitar la anarquía y confusión en el manejo de estos pacientes como sucedió en la mayoría de nuestros casos, un médico internista calificado en el tratamiento de enfermedades in-

fecciosas debe ser invitado a participar en el manejo de estos casos.

Debe de tenerse un conocimiento del patrón de microorganismos patógenos y susceptibilidades afectando este tipo de pacientes en cada institución.

El uso de penicilina o ampicilina como agente único o en combinación como tratamiento inicial no es recomendable ya que estos pacientes se infectan con gérmenes resistentes. La lincomicina, un antibiótico bacteriostático, debe de evitarse ya que estos pacientes tienen defectos de inmunidad y función leucocitaria de fondo. La kanamicina y el cloranfenicol, usados en 2 pacientes, son escogencias desafortunadas porque son inactivas contra *Pseudomonas aeruginosa*, un frecuente invasor en este terreno, e inactivas contra muchas cepas de *Enterobacteriaceae*. Colimicina, usada en un paciente, debe de evitarse porque no alcanza niveles tisulares adecuados para el tratamiento de infecciones sistémicas, y por su gran toxicidad. La gentamicina, un antibiótico con gran actividad antibacteriana en nuestro medio (39), y que ha sido usado ampliamente en todo el mundo con magníficos resultados y extensa experiencia, debe ser el aminoglicósido de escogencia sobre la gabromicina, usada en 2 pacientes. La tetraciclina, usada en 1 paciente, es una mal escogencia por la gran cantidad de bacterias resistentes a este antibiótico bacteriostático.

De nuestra experiencia y de la experiencia de otros, estos pacientes deben recibir inicialmente una combinación de antibióticos, más que un antibiótico único.

Como terapia inicial, puede usarse una penicilina semisintética resistente a la penicilinasasa en dosis de 8-12 gramos por día, más un aminoglicósido como la gentamicina en dosis de 4.5-5 mg/k/día. El aminoglicósido debe ser administrado en forma continua intravenosa precedida por una dosis de carga, de acuerdo a estudios recientes que demuestran la superioridad de este método sobre la administración intermitente (38). Un aminoglicósido asociado a cefalotina ofrece acción sinérgica contra *Klebsiella* sp. Tobramicina es 2-4 veces más activa contra *Pseudomonas aeruginosa* que gentamicina, y su combinación con carbenicilina es sinérgica contra *Pseudomonas aeruginosa* tanto in vitro como en el modelo experimental. En

infecciones causadas por bacilos gram-negativos resistentes a gentamicina, pueden usarse otros aminoglicósidos como amikacina, tobramicina o sisomicina, de acuerdo a las pruebas de sensibilidad in vitro. Si la fiebre continúa después de 72 hs de antibioticoterapia, se recomienda suspender la terapia y evaluar nuevamente al paciente desde el punto de vista diagnóstico.

Esta maniobra permite además disminuir los efectos tóxicos asociados a la terapia antibiótica prolongada, y reducir significativamente la posibilidad de suprainfección (23).

Finalmente, y si los medios lo permiten, la transfusión de granulocitos para mantener niveles de más de 500-1000 neutrófilos/mm³ debe hacerse durante el período agudo, ya que la sobrevida aumentará en los pacientes transfundidos, de acuerdo a recientes estudios efectuados en forma controlada y randomizada (35, 36, 37).

CUADRO 2

TIPO DE INFECCION Y MICROORGANISMO ETIOLOGICO

Tipo de infección	Microorganismo	Nº de casos
Pneumonía bacteriana		16
(a) focos múltiples		12
	Germen desconocido (10)	
	Estafilococo aureus (1)	
	Escherichia coli (1)	
(b) lobar		4
	Germen desconocido (3)	
	Streptococo pneumoniae (1)	
Infección urinaria	Escherichia coli	5
Tuberculosis pulmonar	Mycobacterium tuberculosis	2
Septicemia	Escherichia coli	2
Abceso tejidos blandos	Germen desconocido	2
Otitis/sinusitis	Germen desconocido	2
Abcesos pulmonares y hepáticos	Pseudomonas aeruginosa	1
Aspergillosis diseminada	Aspergillus sp.	1
Enterocolitis aguda diseminada	Candida & bacterias	1
Fiebre tifoidea	Salmonella typhi	1
Esofagitis	Candida sp.	1
Gingivitis necrotizante	Pseudomonas aeruginosa	1
Fístula peri-anal	Estafilococo aureus & Proteus morgagnii	1

CUADRO 1

ENFERMEDAD NEOPLASICA DE FONDO EN PACIENTES CON INFECCION

Tipo de neoplasia	Nº de pacientes
Leucemia mieloblástica aguda	7
Leucemia mielóide crónica en fase blástica	6
Mieloma múltiple	4
Carcinoma de mama	4
Aplasia medular	3
Eritroleucemia	2
Leucemia linfocítica crónica	2
Linfoma reticular	2
Linfoma linfocítico	2
Leucemia linfoblástica aguda	1
Síndrome mieloproliferativo	1
Anemia refractaria	1
Púrpura trombocitopénica inmune	1

CUADRO 3

DATOS DE LABORATORIO Y GABINETE

Tipo de examen	Hallazgo	Nº de pacientes
Radiografía de torax	Consolidación	18
Urocultivos	más de 100.000 colonias de Escherichia coli	6
Hemocultivos	Escherichia coli (2) Salmonella typhi (1) Estafilococo aureus (1)	4
Cultivo lesión de piel		
Cultivo lesión de encía	Pseudomonas aeruginosa	1
Cultivo de líquido toracentesis	Estafilococo aureus	1
Cultivo esputo en pacientes con pneumonía	Pseudomonas aeruginosa Mycobacterium tuberculosis Estreptococo pneumoniae	1 1 1

BIBLIOGRAFIA

- 1.- DE VITA VT, JR., Serpick RA, Carbone PR: Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. Ann Intern Med 73:881, 1970.
- 2.- HENDERSON ES: The therapy of acute leukemia. Semin Hematol 6:271, 1969.
- 3.- HOLLAND JF: Oncologist's replay: survival expectancy in acute lymphocytic leukemia. N Engl J Med 287:769, 1972.
- 4.- PINKEL D, HERNANDEZ F, BORELLA L, et al: Drug dosage and remission duration in childhood lymphocytic leukemia. Cancer 27:247, 1971.
- 5.- SPIERS ASD: Cure as the aim of therapy for the acute leukemias. Lancet 2:473, 1972.
- 6.- CASAZZA AR, DUVALL CP, CARBONE PP: Infection in lymphoma. JAMA 197:710, 1966.
- 7.- HERSH EM, BODEY GP, NIES BA, et al: Causes of death in acute leukemia. JAMA 193:105, 1965.
- 8.- LEVIE AS, GRAW RG JR., YOUNG C: Management of infections in patients with leukemia and lymphoma: current concepts and experimental approaches. Semin Hematol 9:141, 1972.
- 9.- SCHIMPF SG, YOUNG VM, GREENE WH, VERMEULEN GD, MOODY MR, and WIENICK PH: Origin of infection in acute non lymphocytic leukemia: Significance of hospital acquisition of potential pathogens. Ann Intern Med 77:707, 1972.
- 10.- FREI E, LEVIN RH, BODEY GP, et al: Nature and control of infections in patients with acute leukemia. Cancer Res 25:1511, 1965.
- 11.- MCCABE WR, JACKSON EG: Gram-negative bacteremia. I. Etiology and ecology. Arch Intern Med 110:847, 1962.
- 12.- ROGRIGUEZ V, GUTTERMAN J, McMULLAN G, et al: The spectrum of infections in patients with acute leukemia and malignant lymphoma in a military hospital. Milit Med: May: 199, 1977.
- 13.- SILVER RT: Infection, fever and host resistance in neoplastic diseases. J. Chronic Dis 16:677, 1963.
- 14.- SILVER RT, UTZ JR, FREI E, et al: Fever, infection and host resistance in acute leukemia. Am j Med 24:25, 1958.
- 15.- ROSENTHAL K: Current national patterns

- of nosocomial infections. Denmark. Presented at the International Conference on Nosocomial Infections, Atlanta, Ga., August 3-6, 1970.
- 16.- ZIMMERMAN LE: Fatal fungus infections complicating other diseases. *Am J Clin Path* 25: 46, 1955.
 - 17.- ALEXANDER JW, FISHER MW, MACMILLAN BG: Immunological control of *Pseudomonas* infection in burn patients: a clinical evaluation. *Arch Surg* 102: 31, 1971.
 - 18.- BENNETT JE: Cryptococcal infections, in Hoepisch P (ed): *Infectious Diseases*. 1972.
 - 19.- CASE RECORDS OF THE MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL, *N Engl J Med* 289: 91, 1973.
 - 20.- BUCHNER LJ, SCHEIERSON SS: Clinical and laboratory aspects of *Listeria monocytogenes* infections with a report of ten cases. *Am J Med* 45: 904, 1968.
 - 21.- LOURIA DB, et al: Listeriosis complicating malignant disease. A new association. *Ann Intern Med* 67: 261, 1967.
 - 22.- BODEY GP, BUCKLEY M, SATHE YS, and FREIREICH EJ: Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 64: 328, 1966.
 - 23.- GREENE WH, SCHIMPF SC, YOUNG VM, et al: Empiric carbenicillin, gentamicin and cefalothin therapy for presumed infection. *Ann Intern Med* 78: 825, 1973.
 - 24.- BAGNARELLO AG: Tincion de Gram del esputo. Correlacion con el cultivo de esputo. *Acta Medica Costarricense* 20: 221, 1977.
 - 25.- CENTRY LO, RUSKIN J, REMINGTON JS: *Pneumocystis carinii* pneumonia: Problems in diagnosis and therapy in 24 cases. *Calif Med* 116: 6, 1972.
 - 26.- HAHN HH, BEATY HN: Transtracheal aspiration in the evaluation of patients with pneumonia. *Ann Intern Med* 72: 183, 1970.
 - 27.- JACOBS JB, VOGEL C, POWELL RD, et al: Needle biopsy in *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Radiology* 93: 525, 1969.
 - 28.- DORFF GG., GEEMER NF, ROSENTHAL DR, et al: *Pseudomonas* septicemia. Illustrated evolution of its skin lesion. *Arch Intern Med* 128: 591, 1971.
 - 29.- SICKLES EA, GREENE WH, WIERNIK PH: Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *N. Engl J Med* (Aceptado para publicación).
 - 30.- SICKLES EA, YOUNG VW, GREENE W, et al: Pneumonia in acute leukemia. *Ann Intern Med* (Aceptado para publicación).
 - 31.- SCHIMPF SC, BLOCK JB, WIERNIK PH: Rectal abscesses in cancer patients. *Lancet* 2: 844, 1972.
 - 32.- GIVLER RL: Necrotizing anorectal lesions associated with *Pseudomonas* infection in leukemia. *Dis Colon Rectum* 12: 438, 1969.
 - 33.- YOUNG RC, BENNETT JE, GEELHOED G, et al: Fungemia in patients with compromised host resistance. *Ann Intern Med* (aceptado para publicación).
 - 34.- FELD R, VALDIVIESO M, BODEY GP, RODRIGUEZ V. Continuous versus interrupted administration of sisomicin in the therapy of infection. Abstract 52. 15 th I.C.A.A.C., September 1975, Washington DC.
 - 35.- ALAVI JB, ROOT RK, DJERASSI I, et al: A randomized clinical trial of granulocyte transfusions for infection in acute leukemia. *N Engl J Med* 296: 706-711, 1977.
 - 36.- HERZIG RH, HERZIG GP, GRAW RG JR, et al: Successful granulocyte transfusion therapy for gram-negative septicemia: a prospectively randomized controlled study. *N. Engl. J. Med* 296: 701-705, 1977.
 - 37.- LEVINE AS, SCHIMPF SC, GRAW RG, YOUNG RC. Hematologic malignancies and other marrow failure states progress in the management of complicating infections. *Seminars in Hematology* 11: 141-202, 1974.
 - 38.- VLADIVIESO M, KEATING MJ, FELD R, RODRIGUEZ V, BODEY GP. Review of experience with amikicin and others aminoglycoside antibiotics in the treatment of infectious complications in patients with cancer. *Am J Med*, Amikin symposium, Pag 204, June 1974.
 - 39.- BAGNARELLO AG: Pruebas de sensibilidad a los antibióticos por el método estandarizado de difusión en agar. *Acta Médica Costarricense* 20: 323-330, 1977.