

Neutropenia febril: pasado, presente y futuro

Enric Carreras y Josep Mensa

Servicio de Hematología y Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic Universitari. IDIBAPS. Barcelona. España.

La presente revisión pretende ofrecer una visión de conjunto de los cambios que se han ido produciendo durante los últimos 40 años en los agentes etiológicos aislados en los pacientes neutropénicos con fiebre, así como en sus patrones de sensibilidad a los antibacterianos y su implicación en las pautas de tratamiento empírico. Esta visión global permite observar cómo los cambios introducidos en el tratamiento de estos pacientes se han acompañado, de forma indefectible, de cambios en los microorganismos causales, que a su vez han obligando a rediseñar las pautas terapéuticas. Estos constantes cambios, así como los notables avances alcanzados en las técnicas diagnósticas y en el reconocimiento de subpoblaciones de pacientes con distintos grados de morbimortalidad, obligan a los diversos especialistas implicados en el manejo de los pacientes neutropénicos con fiebre a una constante actualización de sus conocimientos.

Palabras clave: Neutropenia febril. Cáncer. Infección. Paciente inmunodeprimido.

Febrile neutropenia: past, present and future

The present review aims to provide an overall view of the changes that have occurred in the last 40 years in the etiological agents isolated in febrile neutropenic patients, as well as in their antibacterial susceptibility patterns and their involvement in empirical treatment regimes. This overall view allows us to observe how the modifications introduced in the treatment of these patients has been accompanied by continual changes in the causative microorganisms, which in turn has required treatment regimens to be redesigned. Because of these constant changes, the significant advances achieved in diagnostic techniques and the recognition of subpopulations of patients with distinct degrees of morbidity and mortality, specialists in the various fields involved in the management of febrile neutropenic patients must constantly update their knowledge.

Key words: Febrile neutropenia. Cancer. Infection. Immunodepressed patient.

Correspondencia: Dr. Enric Carreras.
Unitat de TPH. Servei d'Hematologia. Hospital Clínic.
Villarroel, 170.
08036 Barcelona. España.

Pasado

Los términos neutropenia febril y, su aún menos afortunada variante, fiebre neutropénica, se han empleado indistintamente en los últimos 40 años para designar los episodios febriles de los pacientes con neutropenia. El origen de esta denominación se remonta a 1966, cuando Bodey et al describieron la relación existente entre el recuento absoluto de neutrófilos y el riesgo de infección¹, así como en la posterior observación del impacto de la duración de la neutropenia en el desarrollo de infecciones oportunistas². Estas infecciones constituían la principal causa de muerte y la mayor limitación de las cada vez más intensivas quimioterapias empleadas en aquellos años³. A ello debía añadirse su impacto negativo sobre la probabilidad de remisión de la enfermedad, al tener que reducir la intensidad de la dosis de los siguientes ciclos de quimioterapia^{4,5}.

En la mayoría de los episodios de neutropenia febril no podía determinarse el origen de la fiebre, y tan sólo un pequeño porcentaje de ellos se podía documentar desde un punto de vista clínico o microbiológico. La puerta de entrada de la infección solía ser la gastrointestinal (en especial la orofaringe), seguida de la piel y las vías respiratorias y urinarias⁶.

Los gérmenes aislados en estas primeras descripciones solían ser bacilos gramnegativos de origen gástrico-intestinal, en especial *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. y *Pseudomonas aeruginosa*⁶. Durante los años siguientes, como probable consecuencia del empleo de catéteres venosos centrales, la profilaxis con fluoroquinolonas, las dosis cada vez más elevadas de Ara-C (fármaco con gran toxicidad sobre la mucosa orofaríngea habitualmente colonizada por estreptococos del grupo *viridans*) y el uso generalizado de inhibidores de la bomba de protones^{6,7}, se observó un aumento progresivo en la incidencia de infecciones por microorganismos grampositivos, hasta quedar situados muy por delante de los gramnegativos^{8,9}.

Dado que en la mayor parte de los casos documentados los microorganismos provenían del tubo digestivo, con los años se fueron valorando diversos esquemas de quimioprofilaxis. En los setenta se introdujeron las asociaciones de antibacterianos no absorbibles; la denominada GVN (gentamicina, vancomicina, nistatina) y sus variantes fueron las más empleadas⁷. Con ellas se pretendía evitar las infecciones mediante la completa erradicación de la flora intestinal. Sin embargo, esta medida sólo resultaba efectiva si al mismo tiempo el paciente recibía dietas con bajo contenido bacteriano y era hospitalizado en unidades con aislamiento ambiental^{10,11}. De lo contrario, la erradicación de la flora colonizante normal conducía a la sobrecolonización por flora hospitalaria con

grados crecientes de resistencia. A pesar de ser muy mal tolerada y costosa, la descontaminación intestinal total aún se utiliza en algunos centros de trasplante hematopoyético¹². A principios de los ochenta, Hughes observó que los pacientes que recibían cotrimoxazol para profilaxis de la infección por *Pneumocystis jiroveci* presentaban menos episodios de infección bacteriana¹³, y Van der Waij describió el mecanismo de resistencia a la colonización¹⁴. Ambas observaciones condujeron al concepto de descontaminación intestinal selectiva, capaz de erradicar la flora aerobia preservando la anaerobia, considerada responsable de la resistencia a la colonización. A pesar de su eficacia, el cotrimoxazol se empleó poco en estos pacientes debido a su mielotoxicidad, y se sustituyó al poco tiempo por las fluoroquinolonas que, al ser mejor toleradas, menos tóxicas y disponer de un espectro antibacteriano más amplio, se convirtieron en los agentes más empleados durante los años siguientes¹⁵.

Otros conceptos fundamentales en el manejo del paciente neutropénico con fiebre fueron introducidos por Pizzo et al, al demostrar la importancia del tratamiento empírico precoz¹⁶, y por Schimpff et al, al evidenciar la necesidad de instaurar un tratamiento antibiótico combinado (carbenicilina-gentamicina), con el fin de obtener la máxima actividad frente a *P. aeruginosa*¹⁷. La aparición durante los años ochenta de diferentes betalactámicos con actividad frente a *P. aeruginosa* justificó la realización de diversos estudios que establecían una comparación entre los betalactámicos asociados con un aminoglucósido y los betalactámicos empleados en monoterapia; todos ellos mostraban resultados superponibles, si bien debe destacarse la baja incidencia de infecciones por *P. aeruginosa* e infecciones focales, hecho que, a nuestro entender, impide generalizar el uso de monoterapia en todas las situaciones.

El estudio de Pizzo et al¹⁶ y uno posterior de la EORTC¹⁸, en función de la evolución de un reducido número de pacientes y de una metodología poco rigurosa a la luz de los conocimientos actuales, abogaron por el empleo empírico de un antifúngico si persistía la fiebre tras 3-5 días de tratamiento antibacteriano empírico. Esta recomendación se ha mantenido durante más de 20 años a pesar de su escaso soporte científico.

La búsqueda de otras soluciones a la problemática del paciente neutropénico condujo al empleo de trasfusiones de granulocitos, en un intento por disminuir la intensidad de la neutropenia, y al desarrollo de factores de crecimiento hematopoyético para reducir su duración. Sin embargo, las transfusiones resultaron más perjudiciales que beneficiosas y los factores no se han mostrado especialmente efectivos en el manejo de estos pacientes^{19,20}.

Otro de los aspectos objeto de discusión en el pasado fue la duración del tratamiento antibacteriano de amplio espectro en los pacientes neutropénicos y la conveniencia de ajustar el espectro del tratamiento a la sensibilidad de los microorganismos aislados. La reaparición de la fiebre hasta en el 40% de los pacientes neutropénicos cuando se retiraba o ajustaba el tratamiento antibiótico que había controlado la fiebre inicial llevó al axioma, seguido durante las décadas siguientes, de que el tratamiento debía ser mantenido hasta la recuperación hemoperiférica²¹.

Durante todos estos años, la búsqueda de marcadores biológicos o estudios de imagen que permitieran discernir

entre fiebre de origen infeccioso y otras causas de fiebre del paciente neutropénico (transfusiones, fármacos, enfermedad de base, infarto esplénico, tromboembolia, etc.) fue infructuosa^{4,22}.

Presente

Los avances logrados en el manejo de los pacientes con cáncer durante estas cuatro décadas han permitido aumentar la intensidad de los tratamientos quimioterápicos con el consiguiente incremento del riesgo de presentar complicaciones infecciosas. De igual modo, con la finalidad de poder tratar a los pacientes de mayor edad o con comorbilidades asociadas, se han diseñado esquemas de tratamiento, como el trasplante hematopoyético de intensidad reducida, que conllevan una neutropenia de menor intensidad pero se asocian a una profunda y prolongada supresión de la inmunidad celular, hecho que favorece el desarrollo de infecciones fúngicas, virales y por agentes bacterianos de crecimiento intracelular.

A pesar de todos los avances, seguimos sin poder determinar la causa de la mayoría de episodios de neutropenia febril. Los gérmenes más frecuentemente aislados siguen siendo los bacilos grampositivos, si bien diversas instituciones han alertado sobre el progresivo aumento de las infecciones focales (neumonías, celulitis, infecciones urinarias) y de la emergencia de enterobacterias (en especial *E. coli* y *K. pneumoniae*) productoras de betalactamasas de amplio espectro, capaces de inactivar las cefalosporinas de tercera generación, y de bacilos gramnegativos no fermentadores (*P. aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*) con patrones de multirresistencia²³⁻²⁵. De igual modo, hemos asistido a un aumento de las resistencias entre los cocos grampositivos, de forma que las infecciones por *Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis* resistentes a la meticilina y por estreptococos resistentes a la penicilina se han convertido en relativamente frecuentes, al igual que la observación de agentes poco habituales, como *Corynebacterium jeikeium*, *Bacillus*, *Leuconostoc*, *Lactobacillus* y *Rhodococcus*²⁶. En algunos países la emergencia de enterococos resistentes a la vancomicina se ha convertido en un problema sanitario, al haber originado numerosos brotes nosocomiales²⁷. Algo similar ha ocurrido con las infecciones fúngicas y, si bien *Candida* y *Aspergillus* siguen siendo las especies más frecuentes, se ha asistido a un aumento progresivo de infecciones por *Fusarium* spp., *Zygomycetes* y hongos dematiáceos²⁸. El progresivo aumento de las resistencias es una consecuencia previsible de la amplia utilización de los antibióticos, indicados tanto en la prevención como en el tratamiento de las complicaciones infecciosas²⁹.

Durante estas décadas hemos ido modificando nuestra actitud con respecto a la profilaxis con fluoroquinolonas durante la neutropenia. Diversos metaanálisis parecían poner de manifiesto que el empleo de fluoroquinolonas reducía la incidencia de episodios febriles e infecciones documentadas, pero no modificaba la mortalidad de causa infecciosa ni la supervivencia, y conllevaba el riesgo de desarrollar resistencias¹⁵. La asociación de un agente activo frente a grampositivos tampoco consiguió mejorar estos resultados³⁰. Por todo ello, el empleo de quinolonas se fue limitando a los pacientes de muy alto riesgo (leu-

cemia mieloblástica aguda y trasplante alogénico), lo que podría ser la causa del progresivo aumento en la incidencia de infecciones por gramnegativos observada en algunos centros²³.

También el tratamiento empírico de la neutropenia febril ha sufrido notables cambios. En la actualidad se duda del valor de los aminoglucósidos en la pauta empírica inicial^{31,32}, y cada vez son más los autores y sociedades que preconizan el empleo de monoterapia con agentes de amplio espectro (cefepima, piperacilina/tazobactam, imipenem, meropenem)^{22,33,34}. Una alternativa empleada por algunos autores es la inclusión de un aminoglucósido en la pauta empírica inicial, retirándolo a los 3 días si no se demuestra la presencia de bacilos gramnegativos⁴. Sin embargo, el progresivo aumento de las infecciones por gramnegativos multirresistentes puede hacer variar esta conducta en los próximos años. Algo similar ha ocurrido con la inclusión de un glucopéptido en el tratamiento empírico inicial. Hoy en día sabemos que no es necesaria, a menos que se demuestre su presencia en los cultivos o se trate de un centro con una elevada incidencia de infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina o *S. viridans*³⁵. De igual modo, hemos aprendido que no es necesario cambiar el tratamiento antibiótico empírico a los 3-5 días de tratamiento a pesar de la persistencia de fiebre, siempre y cuando el paciente se mantenga clínicamente estable y los resultados microbiológicos sean negativos. La duración del tratamiento debe adaptarse a cada paciente, de modo que puede retirarse tras permanecer 72 h afebril si se ha resuelto la neutropenia, o tras 5-6 días afebril si ésta no se ha resuelto pero el paciente se mantiene estable, no presenta mucositis y no tiene una infección focal^{4,34}.

También se han producido cambios notables en el tratamiento antifúngico empírico³⁶. Si se siguen las indicaciones clásicas y se añade un antifúngico ante una fiebre que persiste tras 5-7 días de tratamiento antibacteriano, hasta el 80% de los pacientes son sobretratados, ya que no presentan una micosis invasiva. Por ello, en la actualidad se tiende a reservar el tratamiento antifúngico para los pacientes de mayor riesgo o para los que presentan resultados de técnicas de laboratorio (detección de antígenos fúngicos circulantes)^{37,38} o pruebas de imagen (tomografía computarizada torácica de alta resolución)³⁹ compatibles con la infección. Finalmente, dentro de este apartado cabe destacar el notable avance que han supuesto los nuevos antifúngicos (itraconazol, voriconazol, posaconazol, caspofungina, micafungina, anidalfungina), con una eficacia al menos similar a la de la anfotericina B pero mucho menos tóxicos⁴⁰.

Los factores de crecimiento hematopoyético se han utilizado para aumentar las cifras de neutrófilos en sangre periférica de donantes sanos, lo que facilita su obtención en grandes cantidades para la posterior transfusión a pacientes neutropénicos con infecciones focales graves o, en especial, con micosis invasivas. Con este método pueden transfundirse granulocitos casi a diario, incrementando los recuentos de neutrófilos del paciente de forma mantenida. A pesar de su indudable interés, la eficacia tanto terapéutica como profiláctica de la transfusión de granulocitos está aún por demostrar⁴¹.

Otro notable avance en estas décadas ha sido el reconocimiento de que los pacientes neutropénicos no son un grupo homogéneo, y que el riesgo de desarrollar una infec-

ción y la gravedad y la evolución de ésta no es igual para todos. Por ello, se ha intentado identificar modelos que permitan estratificar a los pacientes en función del riesgo. Entre los más empleados figuran los descritos por Talcott et al⁴² y por la Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)⁴³. Con ellos es posible definir a los pacientes de bajo riesgo que, eventualmente, podrían ser tratados de forma ambulatoria con antibióticos por vía oral, lo que facilitaría el desarrollo de programas de tratamiento domiciliario⁴⁴.

Entre los exámenes complementarios útiles en el diagnóstico y la valoración de la gravedad de las infecciones se han producido algunos avances destacables, como la identificación de algunos marcadores biológicos que pueden permitir diferenciar los procesos infecciosos de la fiebre no infecciosa (proteína C reactiva, procalcitonina)^{45,46}, la detección de antígenos circulantes que permiten un diagnóstico precoz de determinadas infecciones virales o fúngicas³⁸, y las técnicas de imagen que permiten una aproximación diagnóstica a determinadas lesiones e incluso su abordaje para la obtención de muestras diagnósticas⁴⁷.

Futuro

Dado que en los próximos años no es de esperar que se desarrollen antibacterianos y antifúngicos que revolucionen el tratamiento de los pacientes neutropénicos con fiebre, ni que se desarrollen tratamientos antitumorales capaces de controlar la enfermedad sin producir neutropenia, es probable que los mayores avances en este campo provengan de una mejor estratificación del riesgo de los pacientes y del desarrollo de técnicas que permitan identificar los agentes causales de infección con mayor prontitud y especificidad.

El desarrollo de las técnicas de biología molecular ha de permitir la identificación del agente etiológico en un alto porcentaje de casos con una cierta precocidad. Las nuevas técnicas de imagen (p. ej., PETscan o resonancia magnética con espectroscopia) también han de ser útiles para el diagnóstico diferencial de determinadas infecciones.

A la luz de muy recientes publicaciones, es posible que, a pesar del riesgo de crear resistencias, debamos aceptar la utilidad del empleo profiláctico de fluoroquinolonas en estos pacientes, ya que dos amplios estudios aleatorizados, en los que se ha comparado levofloxacino con placebo, y un nuevo metaanálisis, que incluye más de 50 estudios aleatorizados, evidencian que esta medida tiene una notable repercusión sobre la supervivencia del paciente neutropénico con fiebre⁴⁸⁻⁵⁰. El problema de las resistencias deberá paliarse con una mayor precocidad y especificidad del diagnóstico etiológico que permita la reducción del consumo de antibióticos de amplio espectro, el desarrollo de antibióticos con nuevos mecanismos de acción y de nuevos inhibidores de las bataclamasas, así como con una correcta política de diversificación/rotación de los antibióticos y el oportuno empleo de pautas combinadas²⁹.

El estudio de los polimorfismos génicos sin duda contribuirá a diferenciar las poblaciones de pacientes con distintos riesgos⁵¹. Así, de forma similar a lo que está ocurriendo con la identificación de los polimorfismos del

gen MBL (*mannose-binding lectin*) (valores bajos de MBL y se asocian a un mayor riesgo de presentar determinadas infecciones)⁵², es seguro que en el futuro podremos determinar, de forma anticipada, la toxicidad y el nivel de respuesta a los agentes quimioterápicos de un paciente dado, así como su respuesta al tratamiento antibiótico que vayamos a administrar.

Bibliografía

1. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med*. 1966;64:328-40.
2. Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, Strom BL, Lusk EJ, Cassileth PA. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med*. 1984;100:345-51.
3. Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med*. 1975;135:715-9.
4. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer*. 2005;103:1103-13.
5. Bow EJ. Management of the febrile neutropenic cancer patient: lessons from 40 years of study. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11 Supl 5:24-9.
6. Rolston KVI, Raad I, Whimbey E, Bodey GP. The changing spectrum of bacterial infections in febrile neutropenic patients. En: Klasterky JA, editor. *Febrile neutropenia*. Berlin: Springer-Verlag; 1997. p. 53-6.
7. Schimpff SC. Fever and neutropenia: and historical perspective. En: Rolston KVI, Rubenstein EB, editors. *Textbook of febrile neutropenia*. London: Martin Dunitz Ltd.; 2001.
8. Viscoli C, por el EORTC International Antimicrobial Therapy Group. Management of infection in cancer patients. studies of the EORTC International Antimicrobial Therapy Group (IATG). *Eur J Cancer*. 2002;38 Supl 4:82-7.
9. Sanz MA, Bermúdez A, Rovira M, Besalduch J, Pascual MJ, Nocea G, et al, for the COSTINE Study Group. Imipenem/cilastatin versus piperacillin/tazobactam plus amikacin for empirical therapy in febrile neutropenic patients: results of the COSTINE study. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:645-55.
10. Ribas-Mundó M, Grañena A, Rozman C. Evaluation of a protective environment in the management of granulocytopenic patients: a comparative study. *Cancer*. 1981;48:419-24.
11. Hayes-Lattin B, Leis JF, Maziarz RT. Isolation in the allogeneic transplant environment: how protective is it? *Bone Marrow Transplant*. 2005;36:373-81.
12. Krüger WH, Hornung RJ, Hertenstein R, et al. Practices of infectious diseases prevention and management during haematopoietic stem cell transplantation: a survey from the European group for blood and marrow transplantation. *J Hematother Stem Cell Res*. 2001;10:895-903.
13. Hughes WT. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonitis in children. *Rev Infect Dis*. 1982;4:602-7.
14. Van der Waaij D. Colonization resistance of the digestive tract: clinical consequences and implications. *J Antimicrob Chemother*. 1982;10:263-70.
15. Engels EA, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 1998;16:1179-87.
16. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med*. 1982;72:101-11.
17. Schimpff SC, Young VM, Greene WH, Vermeulen GD, Moody MR, Wiernik PH. Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia. Significance of hospital acquisition of potential pathogens. *Ann Intern Med*. 1972; 77:707-14.
18. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *Am J Med*. 1989; 86:668-72.
19. Rozman C, Ribas-Mundó M, Grañena A, Castillo R. Granulocyte transfusion. Experiences with 92 cases. *Nouv Rev Fr Hematol*. 1976;16:154-9.
20. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, Crawford J, Demetri GD, Pizzo PA, et al, por la American Society of Clinical Oncology. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. J Clin Oncol*. 2000;18:3558-85.
21. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG, Levine AS, Deisseroth AB, et al. Duration of empiric antibiotic therapy in granulocytopenic patients with cancer. *Am J Med*. 1979;67:194-200.
22. García-Rodríguez JA, Gobernado M, Gomis M, Mensa J, Picazo J, Prieto J, et al, por la Sociedad Española de Quimioterapia; Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Clinical guide for the evaluation and treatment of patients with neutropenia and fever. *Rev Esp Quimioter*. 2001;14:75-83.
23. Ortega M, Rovira M, Almela M, Marco F, De la Bellacasa JP, Martínez JA, et al. Bacterial and fungal bloodstream isolates from 796 hematopoietic stem cell transplant recipients between 1991 and 2000. *Ann Hematol*. 2005; 84:40-6.
24. Yadegarynia D, Tarrant J, Raad I, Rolston K. Current spectrum of bacterial infections in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1144-5.
25. Wilke MS, Lovering AL, Strynadka NC. Beta-lactam antibiotic resistance: a current structural perspective. *Curr Opin Microbiol*. 2005;8:525-33.
26. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1103-10.
27. Zaas AK, Song X, Tucker P, Perl TM. Risk factors for development of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infection in patients with cancer who are colonized with vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis*. 2002;35:1139-46.
28. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood*. 2002;100:4358-66.
29. Livermore DM. Minimising antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:450-9.
30. Cruciani M, Malena M, Bosco O, Nardi S, Serpelloni G, Mengoli C. Reappraisal with meta-analysis of the addition of Gram-positive prophylaxis to fluoroquinolone in neutropenic patients. *J Clin Oncol*. 2003;21:4127-37.
31. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326:1111-20.
32. Furno P, Bucaneve G, Del Favero A. Monotherapy or aminoglycoside-containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2002;2:231-42.
33. Link H, Bohme A, Cornely OA, Hoffken K, Kellner O, Kern WV, et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever *Ann Hematol*. 2003;82 Suppl 2:105-17.
34. 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. *Clin Infect Dis*. 2002;34:730-51.
35. Feld R. Vancomycin as part of initial empirical antibiotic therapy for febrile neutropenia in patients with cancer: pros and cons. *Clin Infect Dis*. 1999;29:503-7.
36. Klasterky J. Antifungal therapy in patients with fever and neutropenia—more rational and less empirical? *N Engl J Med*. 2004;351:1445-7.
37. Rovira M, Jiménez M, De la Bellacasa JP, Mensa J, Rafel M, Ortega M, et al. Detection of *Aspergillus galactomannan* by enzyme immunoabsorbent assay in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective study. *Transplantation*. 2004;77:1260-4.
38. Maertens J, Theunissen K, Verbeken E, Lagrou K, Verhaegen J, Boogaerts M, et al. Prospective clinical evaluation of lower cut-offs for galactomannan detection in adult neutropenic cancer patients and hematological stem cell transplant recipients. *Br J Haematol*. 2004;126:852-60.
39. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, Casasnovas O, Denning DW, Mannone L, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol*. 2001;19:253-9.
40. Marco F, Danes C, Almela M, Jurado A, Mensa J, De la Bellacasa JP, et al. Trends in frequency and in vitro susceptibilities to antifungal agents, including voriconazole and anidulafungin, of *Candida* bloodstream isolates. Results from a six-year study (1996-2001). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2003;46:259-64.
41. Robinson SP, Marks DI. Granulocyte transfusions in the G-CSF era. Where do we stand? *Bone Marrow Transplant*. 2004;34:839-46.
42. 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;10:316-22.
43. Klasterky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multination scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*. 2000;18:3038-51.
44. Svahn BM, Ringden O, Rembberger M. Long-term follow-up of patients treated at home during the pancytopenic phase after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36:511-6.
45. Ortega M, Rovira M, Almela M, De la Bellacasa JP, Carreras E, Mensa J. Measurement of C-reactive protein in adults with febrile neutropenia after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33:741-4.
46. Ortega M, Rovira M, Filella X, Almela M, Puig de la Bellacasa J, Carreras E, Mensa J. Prospective evaluation of procalcitonin in adults with febrile neutropenia after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2004;126:372-6.

47. Nosari A, Anghilieri M, Carrafiello G, Guffanti C, Marbello L, Montillo M, et al. Utility of percutaneous lung biopsy for diagnosing filamentous fungal infections in hematologic malignancies. *Haematologica*. 2003;88:1405-9.
48. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi MS, Martinelli G, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med*. 2005;353:977-87.
49. Cullen M, Steven N, Billingham L, Gaunt C, Hastings M, Simmonds P, et al. Chemotherapy +/- Antibiotic in a Number of Tumours (SIGNIFICANT) Trial Group. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med*. 2005;353:988-98.
50. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med*. 2005;142:979-95.
51. Neth OW, Bajaj-Elliott M, Turner MW, Klein NJ. Susceptibility to infection in patients with neutropenia: the role of the innate immune system. *Br J Haematol*. 2005;129:713-22.
52. Horiuchi T, Gondo H, Miyagawa H, Otsuka J, Inaba S, Nagafuji K, et al. Association of MBL gene polymorphisms with major bacterial infection in patients treated with high-dose chemotherapy and autologous PBSCT. *Genes Immun*. 2005;6:162-6.