

# Profilaxis de las infecciones en el paciente neutropénico

Carla Uriburu y Montserrat Rovira

Unidad de Trasplante Hematopoyético. Servicio de Hematología. Hospital Clínic. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer. Barcelona, España.

Las infecciones son la principal causa de muerte en los pacientes neutropénicos, en relación con el grado y la duración de la neutropenia, la enfermedad de base y los tratamientos recibidos. Para disminuir estas infecciones se han propuesto estrategias de profilaxis: medidas para evitar el contagio por contacto, por inhalación o por vía digestiva. Aunque la descontaminación intestinal con fluoroquinolonas ha reducido las infecciones por bacilos gramnegativos, no se recomienda su uso indiscriminado, sino reservar su utilización para pacientes de muy alto riesgo. El fluconazol como profilaxis antifúngica reduce la mortalidad, pero no modifica la incidencia de la aspergilosis invasiva. La infección por citomegalovirus debe prevenirse en los pacientes con serología negativa; en los que presentan una serología positiva con alto riesgo de enfermedad se recomienda la monitorización y el tratamiento anticipado con ganciclovir o foscarnet. Los factores de crecimiento hematopoyético reducen la duración de la neutropenia y podrían reducir la mortalidad de causa infecciosa.

**Palabras clave:** Neutropenia. Infección bacteriana. Infección fúngica. Infección viral. Profilaxis.

Prophylaxis against infections in neutropenic patients

Infections are the main cause of death in neutropenic patients and are related to the degree and duration of neutropenia, the underlying disease, and the treatments received. To reduce the number of these infections, prophylactic strategies have been proposed. These strategies aim to prevent acquisition through contact, inhalation, or the gastrointestinal tract. Intestinal decontamination through fluoroquinolones has reduced Gram-negative infections but this strategy should not be used indiscriminately and should be reserved for high risk patients. Fluconazole as antifungal prophylaxis reduces mortality but does not modify the incidence of invasive aspergillosis. Cytomegalovirus infection should be prevented in patients with negative serology; in high risk patients with positive serology, monitoring and

preemptive treatment with ganciclovir or foscarnet is recommended. Hematopoietic growth factors reduce the duration of neutropenia and could reduce mortality from infection.

**Key words:** Neutropenia. Bacterial infection. Fungal infection. Viral infection. Prophylaxis.

## Introducción

Los sujetos con neutropenia, en especial los pacientes con cáncer tratados con quimioterapia, son susceptibles a las infecciones, que son la principal causa de muerte en estos pacientes<sup>1</sup>. Dicha susceptibilidad es variable y está en relación con la enfermedad subyacente, su fase evolutiva y los tratamientos recibidos. El riesgo de contraer infecciones se encuentra directamente relacionado con el grado de neutropenia, su duración y su velocidad de instauración. Así, el riesgo se hace máximo cuando la cifra de neutrófilos es  $\leq 0,1 \times 10^9/l$  durante más de 10 días<sup>2</sup>. Además, en la mayoría de los pacientes neutropénicos coinciden otros factores que favorecen el desarrollo de infecciones, como la alteración de las barreras anatómicas (por mucositis o empleo de catéteres venosos centrales o sondas) y la disfunción de la inmunidad celular producida por el empleo de inmunodepresores, corticoides o análogos de las purinas<sup>3</sup>. Todos estos factores deberán valorarse al plantear una estrategia profiláctica.

La mayoría (el 70-90%) de los episodios de neutropenia tras quimioterapia de más de una semana de duración se complican con fiebre. En alrededor del 60% de los casos la fiebre tendrá un origen infeccioso documentado<sup>4,5</sup>, en su mayoría de causa bacteriana<sup>6</sup>. Por este motivo, desde hace años se debate sobre la oportunidad de administrar antibióticos con intención profiláctica durante la fase de neutropenia, para reducir la frecuencia de episodios febriles e infecciones documentadas, y con ello la morbilidad de dichas infecciones<sup>7-12</sup>. En la actualidad, debido a la creciente preocupación sobre la emergencia de cepas resistentes<sup>13,14</sup>, la mayoría de las guías de manejo del paciente neutropénico recomiendan evitar las profilaxis sistemáticas e indiscriminadas<sup>2,15</sup>.

Las medidas profilácticas en el paciente neutropénico deben orientarse hacia dos aspectos básicos: a) evitar la adquisición de nuevos agentes (prevención de las infecciones de origen exógeno) mediante la adopción de medidas de control ambiental; b) eliminar los agentes adquiridos o colonizantes antes de que puedan cruzar las barreras alteradas, o evitar que produzcan infección los que lo logren (prevención de las infecciones de origen endógeno), mediante el empleo de pautas de quimioprofilaxis<sup>16</sup>.

Correspondencia: Dra. M. Rovira.  
Unidad de Trasplante Hematopoyético.  
Servei d'Hematologia Clínica. Hospital Clínic.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona, España.  
Correo electrónico: mrovira@clinic.ub.es

## Medidas generales y de control ambiental

Las medidas orientadas a disminuir la adquisición de patógenos exógenos adquieren su máximo interés en los receptores de trasplante hematopoyético (TPH), en especial si requieren tratamiento inmunodepresor por una enfermedad de injerto contra huésped (EICH), y en los pacientes afectados de leucemia aguda en tratamiento de inducción a la remisión, al presentar ambos un riesgo máximo de desarrollar infecciones graves durante la fase de neutropenia.

## Prevención de la adquisición de infecciones por contacto

Todas las personas que tengan contacto con el paciente deberán lavarse las manos antes de entrar en la habitación o de manipular catéteres o alimentos, y después de estar en contacto con pañales, apósitos o secreciones, y al salir de la habitación. Esta normativa incluye no tan sólo al personal sanitario, sino también a los acompañantes y al propio paciente. A pesar de ser ésta una de las pocas recomendaciones preventivas con un grado de evidencia AI, su cumplimiento está muy por debajo de lo deseable<sup>17,18</sup>. Las soluciones alcohólicas son una excelente alternativa al lavado clásico con jabones antimicrobianos por ser fáciles de implementar y permitir una higiene rápida de las manos. Sin embargo, cuando las manos estén visiblemente contaminadas deberán lavarse antes con agua y jabón.

El empleo de mascarilla, bata y gorro por parte de los cuidadores y familiares debe reservarse para las situaciones en que deba entrarse en estrecho contacto con el paciente (cura de catéteres o heridas) o cuando se empleen métodos de aislamiento ambiental estrictos (habitaciones *laminar air flow* [LAF]).

Deberá evitarse el empleo de depresores linguales no esterilizados, así como la entrada en la habitación de objetos que permitan la acumulación de polvo, plantas y flores. Las personas que puedan estar afectadas de alguna enfermedad transmisible no deben tener contacto con el paciente.

El paciente debe realizar una higiene personal diaria con jabón, limpiarse los dientes dos o más veces al día con un cepillo suave, o en su defecto un cepillo ultrasuave o una gasa. Se desaconseja formalmente el empleo de supositorios, la realización de tactos rectales y el empleo de tampones.

## Prevención de la adquisición de infecciones a través de las vías respiratorias

La concentración de esporas de hongos filamentosos, en especial de *Aspergillus* spp., en el aire puede ser muy elevada, especialmente en lugares donde se realizan talas de árboles, movimientos de tierra, construcciones, remodelaciones o derribos<sup>19,20</sup>. En las unidades donde se encuentren ingresados pacientes neutropénicos de alto riesgo<sup>21</sup> se deben utilizar sistemas de ventilación dotados de filtros de alta eficacia (filtros HEPA)<sup>22</sup>, capaces de retener el 99,97% de las partículas de más de 0,3 µm, hecho que permite la eliminación prácticamente completa de esporas del aire, así como de bacterias y virus adheridos a partículas de polvo<sup>23,24</sup>. Para que estos sistemas sean eficaces, las habitaciones deben estar dotadas de presión positiva respecto al res-

to de la unidad, las puertas deben cerrar automáticamente y las ventanas, estar adecuadamente selladas. Deben efectuarse un mínimo de 12 renovaciones de aire por hora y situar las entradas de aire y las rejillas de salida de manera que el aire limpio, filtrado, entre por un lado de la habitación, fluya por la cama del paciente y salga por el lado opuesto de la habitación<sup>25,26</sup>. Dotar al aire filtrado de un flujo unidireccional en capas paralelas (LAF) no parece haber supuesto un beneficio desde el punto de vista de la transmisión de infecciones por vía aérea, y no se recomienda su implementación. El tiempo que los pacientes están fuera del ambiente protegido para procedimientos diagnósticos debe reducirse al mínimo. Para abandonar el área de aislamiento se recomienda emplear una mascarilla de alta eficiencia (FFP3 o N95) capaz de retener más del 97% de las partículas de tamaño superior a 0,6 µm<sup>27</sup>.

En los últimos años se ha observado que la grifería, los cabezales de las duchas y las paredes y suelos de los aseos contienen gran cantidad de esporas que pueden ser inhaladas como consecuencia de su aerosolización durante la ducha o el lavado de manos. Una adecuada limpieza de estas zonas, primero con un detergente y luego con un desinfectante, reduce notablemente la concentración de hongos filamentosos del baño y, por tanto, el riesgo de inhalación. Por ello, hoy en día se recomienda que antes de la ducha de los pacientes de alto riesgo se efectúe una limpieza a fondo del baño o se realice la higiene con esponja sin utilizar la ducha.

Diversos estudios han evidenciado que estas medidas de protección ambiental reducen la densidad de hongos en el aire y la incidencia de aspergilosis invasiva, tanto en pacientes con neutropenia grave como en los receptores de un TPH. En el único estudio multicéntrico publicado en los últimos años se observó una menor mortalidad relacionada con el procedimiento y una mayor supervivencia, atribuibles a una menor incidencia de infecciones bacterianas y fúngicas, si se empleaban sistemas de aislamiento ambiental HEPA o LAF. De igual modo, se observó una menor incidencia de infección fúngica invasiva (IFI) cuanto más al norte se hallaba situado el centro de trasplante, lo que refleja, probablemente, la mayor concentración de esporas en suspensión en los lugares cálidos, de forma similar a lo observado en un determinado centro, si se comparan las concentraciones de verano e invierno. Esta peculiaridad es probablemente la causa de la baja incidencia de aspergilosis invasivas observada en centros situados por encima del paralelo 50, a pesar de no adoptarse ninguna medida de prevención ambiental.

## Prevención de la adquisición de infecciones con los alimentos

Con el objetivo de limitar la introducción de gérmenes en el tracto digestivo del paciente neutropénico, se recomienda el empleo de dietas con bajo contenido microbiano. Ello se consigue mediante la cocción de todos los alimentos, teniendo en cuenta que las carnes deben alcanzar en su interior una temperatura > 65 °C. Deben evitarse los alimentos fermentados con microorganismos vivos, verduras o frutas sin lavar o que no se puedan pelar, los alimentos naturopáticos o las especias. Con todo, no se han realizado estudios que hayan probado el efecto de estas medidas en la evolución de los pacientes<sup>28</sup>.

La cloración del agua elimina el riesgo de transmisión de microorganismos entéricos pero no de otros, como *Legionella*, hongos filamentosos y *Cryptosporidium*<sup>29</sup>. Se debe mantener el agua caliente preferentemente a una temperatura  $\leq 51$  °C y el agua fría  $< 20$  °C. Cuando la legislación no permita mantener el agua por encima del rango de 41-49 °C, pueden emplearse los denominados picos calóricos, consistentes en incrementar transitoriamente la temperatura del agua en su punto de salida a más de 66 °C<sup>21</sup>. Debería mantenerse una recirculación constante en el sistema de circulación de agua caliente<sup>30</sup>.

## Quimioprofilaxis

### Antibacteriana

La utilización de antibióticos como prevención de infecciones bacterianas fue propuesta por primera vez a partir del descubrimiento de que el 80% de los patógenos causantes de infección en los pacientes neutropénicos procedían de la propia flora endógena. Los primeros intentos de descontaminación intestinal se basaron en la administración de antibióticos no absorbibles, como aminoglucósidos y vancomicina, con la intención de suprimir la flora microbiana endógena, en teoría la principal fuente de bacteriemias en los pacientes neutropénicos. La tolerancia digestiva de estas pautas era escasa, por lo que se asociaban a un mal cumplimiento de la prescripción y, con ello, a un mayor riesgo de recolonización y sobrecrecimiento de organismos oportunistas procedentes de la flora hospitalaria y al desarrollo de resistencias.

Posteriormente, al descubrirse el mecanismo de resistencia a la colonización por flora anaerobia, se diseñaron esquemas de descontaminación intestinal selectiva para preservar dicha flora. Los antibióticos más utilizados con esta finalidad han sido trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) y las quinolonas<sup>31</sup>. Cotrimoxazol ha sido escasamente empleado, ya que si bien ofrece la ventaja adicional de protección contra *P. jiroveci*, se asocia con una mayor duración de la neutropenia. El empleo de fluoroquinolonas se asoció con una menor incidencia de infecciones por bacilos gramnegativos, pero sin modificar las producidas por grampositivos, y se albergaba la duda sobre si se producía una disminución real de los episodios infecciosos y de la utilización de antibiótico en estos pacientes<sup>32,33</sup>. En un metaanálisis sobre 18 estudios realizados que comparaban fluoroquinolonas frente a cotrimoxazol o fluoroquinolonas frente a no profilaxis, si bien la incidencia de infecciones por bacterias gramnegativas era menor, no se había demostrado una reducción significativa en la mortalidad relacionada con infección ni en la utilización empírica de antibióticos de amplio espectro<sup>9</sup>; otro metaanálisis recientemente publicado<sup>34</sup>, que analizó a un total de 9.283 pacientes neutropénicos afebriles, mostró que la profilaxis antibiótica frente a placebo o nada reduce significativamente la mortalidad total en un 33% y la mortalidad relacionada con la infección en un 42%. El riesgo de desarrollo de bacterias resistentes tampoco fue estadísticamente significativo.

Hace poco se han publicado los resultados de dos estudios que compararon levofloxacino frente a placebo. El primero de ellos incluyó a 1.565 pacientes con neutropenia por tratamiento de tumores sólidos o linfomas; la hospitalización

por fiebre se redujo en un 36%, pero no mostró un cambio significativo en la incidencia de infecciones graves o mortalidad relacionada, probablemente porque en este grupo de pacientes la incidencia es baja. El segundo estudio<sup>35</sup> incluyó a 760 pacientes que recibieron quimioterapia por tumores sólidos, linfomas o leucemias agudas, y mostró una reducción significativa de los episodios con fiebre que requirieron tratamiento antibiótico empírico y del número de infecciones documentadas, incluidas las bacteriemias por gramnegativos y polimicrobianas. La reducción en las infecciones con documentación microbiológica no se acompañó de un aumento de las infecciones clínicamente documentadas ni de los episodios de fiebre de origen desconocido. Si bien se observó un incremento en el número de gramnegativos resistentes a levofloxacino en los pacientes que recibían la profilaxis en comparación con los que recibieron placebo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Un evento importante en la profilaxis con fluoroquinolonas fue la emergencia de microorganismos gramnegativos resistentes. En los últimos 20 años se ha observado un incremento en las cepas de *E. coli* resistentes a quinolonas, probablemente en relación con la utilización de profilaxis, la modificación de la flora presente en el ambiente hospitalario y la colonización de los pacientes<sup>36</sup>. La difusión en la utilización de fluoroquinolonas también se ha asociado a la emergencia de bacterias con resistencia cruzada a fluoroquinolonas, betalactámicos y aminoglucósidos<sup>37</sup>.

Por todo ello, en la actualidad no se recomiendan las pautas indiscriminadas de profilaxis con quinolonas en todos los pacientes neutropénicos<sup>2,15</sup>, y se debe reservar para los pacientes de muy alto riesgo, como los receptores de un TPH alogénico o con leucemia aguda durante el tratamiento de inducción<sup>38</sup>.

### Antifúngica

El tubo digestivo es la principal puerta de entrada de las infecciones por *Candida* spp., como consecuencia de la alteración de la barrera mucosa durante las fases de neutropenia. Por ello, la eliminación de la flora que habitualmente coloniza el intestino se ha considerado siempre parte fundamental de la profilaxis antifúngica en estos individuos<sup>39</sup>. Las primeras estrategias que utilizaban soluciones de anfotericina B, nistatina, clotrimazol o ketoconazol provocaban una mala tolerancia en los pacientes, y no se observó una disminución en la incidencia de las infecciones fúngicas. Con la introducción del fluconazol, a pesar de no ser efectivo frente a algunas especies de *Candida* (*C. glabrata* y *C. krusei*), se ha mostrado claramente eficaz en la profilaxis de las infecciones por *Candida* spp.<sup>40</sup>. Hasta la fecha se han realizado más de una veintena de estudios aleatorizados que comparan la eficacia de este agente con placebo, falta de tratamiento o administración de polienos en pacientes neutropénicos<sup>41-46</sup>. A modo de resumen, puede decirse que fluconazol reduce la incidencia de infecciones fúngicas superficiales y probablemente aumenta la incidencia de colonizaciones por *C. glabrata* y *C. krusei*, sin aumentar la incidencia de infecciones sistémicas por estas especies o *Aspergillus* spp. En el subgrupo de pacientes de alto riesgo (incidencia esperable de infección fúngica sistémica sin profilaxis superior al 15%) reduce la incidencia de infecciones profundas, el empleo empírico de anfotericina B y la mortalidad atribuible a infección fúngica. La comparación de fluconazol y anfotericina B

también fue favorable al azol en los estudios realizados<sup>47</sup>. En los receptores de un TPH (autólogo o alogénico) el empleo de fluconazol (400 mg/día hasta el día 75 post-TPH), reduce la incidencia de infecciones por *Candida* spp., la mortalidad por esta causa a corto y largo plazo, así como la incidencia de EICH intestinal grave (grados III y IV), lo que aumenta de forma significativa la supervivencia de los pacientes que han recibido dicha profilaxis<sup>46</sup>. Por ello, debe recomendarse el empleo de fluconazol profiláctico en el TPH alogénico y en todo TPH autólogo con una previsible neutropenia prolongada, una mucositis intensa, o en los pacientes que hayan recibido fludarabina o 2-CDA<sup>48</sup>.

En los últimos años se ha intentado definir cuáles eran los pacientes de riesgo para desarrollar esquemas de profilaxis adaptados a éste<sup>49,50</sup>, si bien en su mayoría han sido poco utilizados dada su complejidad. Algunos autores han evidenciado que fluconazol es igual de eficaz cuando se administra a dosis de 50-200 mg/día<sup>51</sup>, pero no se cuenta con la suficiente experiencia al respecto para recomendar estas dosis más bajas en los pacientes de alto riesgo.

Dado que el fluconazol es ineficaz para la prevención de infecciones por hongos filamentosos, en especial por *Aspergillus* spp., diversos estudios han valorado la eficacia de itraconazol (en cápsulas o en solución) frente a placebo, anfotericina B oral y fluconazol. Dado que su efectividad se correlaciona con los valores plasmáticos, es necesario administrarlo en solución oral (2,5 mg/kg cada 8-12 h), y es recomendable una dosis de carga para alcanzar valores óptimos de forma rápida; lamentablemente, dichas dosis son a menudo mal toleradas y muchos pacientes se ven forzados a interrumpir su ingesta. El empleo de itraconazol intravenoso no parece haber mejorado estos resultados<sup>52</sup>.

Antes de disponer de los actuales azoles, se empleó anfotericina B desoxicolato a dosis bajas, con lo que se observó una mayor toxicidad. Más recientemente, se ha valorado la efectividad de la anfotericina B liposomal, con lo que se ha observado una menor incidencia de colonizaciones que en el grupo placebo<sup>53,54</sup>, una efectividad similar a la asociación de fluconazol e itraconazol y una mayor toxicidad. Por todo ello, no se recomienda esta modalidad profiláctica, salvo en el caso de los pacientes que hayan presentado una micosis profunda en un episodio de neutropenia previa (profilaxis secundaria).

Dados los mecanismos de transmisión de *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos, la posibilidad de actuar directamente sobre ellos en el propio árbol bronquial, antes de que se produzca la invasión, resulta sumamente atractiva. La anfotericina B en aerosol (desoxicolato y liposomal) se ha mostrado eficaz en la experimentación animal y en los receptores de un trasplante de pulmón. En los estudios no controlados en pacientes con hemopatías se observó un cierto grado de eficacia, pero un posterior estudio aleatorizado no corroboró dichos resultados.

Se dispone de muy poca información sobre la efectividad en la profilaxis de los nuevos antifúngicos, como voriconazol, posaconazol o caspofungina, pero, dada su efectividad en el tratamiento de la IFI, parecería lógico que fueran efectivas en su profilaxis, aunque todavía no se dispone de suficiente información para recomendarlos en la profilaxis primaria.

## Antiviral

El 80% de los pacientes son seropositivos para el virus herpes simple (VHS) y presentan reactivaciones cuando

reciben quimioterapia intensiva, especialmente si además reciben tratamiento inmunosupresor<sup>55</sup>. La prevención de la reactivación en los pacientes seropositivos puede realizarse con aciclovir, tanto en dosis de 500 mg/m<sup>2</sup>/día i.v. o de 1.600 mg/día v.o.<sup>56</sup>, o valaciclovir; esta profilaxis es efectiva para prevenir el 90% de las reactivaciones.

Si bien puede producirse la reactivación del citomegalovirus en los pacientes seropositivos que reciben quimioterapia, el desarrollo de enfermedad por este virus es muy poco frecuente si no tienen otro factor de inmunosupresión.

## Otras medidas profilácticas

### Factor estimulador de colonias hematopoyéticas

La administración de factor estimulador de colonias de neutrófilos (G-CSF)<sup>57</sup> puede ser de utilidad en algunos pacientes para reducir el grado y la duración de la neutropenia. Se han realizado diversos estudios que utilizan G-CSF tanto para profilaxis como en el tratamiento de los episodios de neutropenia febril en los pacientes con cáncer o receptores de un TPH<sup>58,59</sup>. No hay evidencia de su utilidad para reducir la mortalidad de causa infecciosa. Está indicado durante tratamientos intensivos con alta incidencia de neutropenia febril<sup>60</sup>.

### Inmunoglobulinas intravenosas

Las inmunoglobulinas intravenosas se han utilizado como profilaxis en los pacientes con una enfermedad hematológica, pero no aportan ningún beneficio adicional en los pacientes neutropénicos<sup>61</sup>.

## Bibliografía

- Viscoli C, Castagnola E. Prophylaxis and Empirical Therapy in Cancer Patients. En: Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Nueva York: WB Saunders Company; 2004.
- Hugues W, Armstrong D, Bodey G, Bow E, Brown A, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis. 2002;34:730-51.
- Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, Pappas PG, Rolston KVI. Infections in the neutropenic patient. New views of an old problem. Hematology. 2001;1:113-39.
- Walsh T, Hiemenz J, Pizzo P. Evolving risk factors for invasive fungal infections-all neutropenic patients are not the same. Clin Infect Dis. 1994;18:793-8.
- Pizzo P, Meyers J. Infections in the cancer patient. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. Principles and practice of oncology. Philadelphia: JB Lippincott; 1989. p. 2088-133.
- Engervall P, Björkholm M. Infections in neutropenic patients (I): aetiology. Med Oncol. 1994;4:251-6.
- Studies of the EORTC International Antimicrobial Therapy Group (IATG). Management of infection in cancer patients. Eur J Cancer. 2002;38:S82-7.
- Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplantation recipients. Centers for Disease Control and Prevention. Morb Mort Wkly Rep MMWR. 2000;49:1-125.
- Engels E, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. J Clin Oncol. 1998;16:1179-87.
- Cruciani M, Rampazzo R, Malena M. Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a meta-analysis. Clin Infect Dis. 1996;23:795-805.
- Klastersky J. Prevention of infection in neutropenic cancer patients. Curr Opin Oncol. 1996;4:270-8.
- Klastersky J. Science and pragmatism in the treatment and prevention of neutropenic infection. J Antimicrob Chemother. 1998;41:13-24.
- Oppenheim BA. The changing pattern of infection in neutropenic patients. J Antimicrob Chemother. 1998;41:7-11.
- Zinner S. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. Clin Infect Dis. 1999;3:490-4.



15. Hugues W, Armstrong D, Bodey G, Brown A, Edwards JE, Feld R, et al. 1997 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Unexplained Fever. *Clin Infect Dis*. 1997;25:551-73.
16. Garner J. Guideline for isolation precautions in hospitals. *Am J Infect Control*. 1996;24:24-31.
17. Pittet D, Boyce J. Revolutionizing hand hygiene in health-care settings: guidelines revisited. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:269-70.
18. Boyce J, Pittet D. Guideline for hand hygiene in health-care settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *Am J Infect Control*. 2002;30:1S-46S.
19. Muñoz P, Burillo A, Bouza E. Environmental surveillance and other control measures in the prevention of nosocomial fungal infections. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7 Suppl 2:38-45.
20. Goodley J, Clayton Y, Hay R. Environmental sampling for Aspergillosis during building construction on a hospital site. *J Hosp Infect*. 1994;26:27-35.
21. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Centers for Disease Control and Prevention. *Morb Mort Wkly Rep MMWR*. 2003;52:1-44.
22. Cadwell GJ. Evaluation of high efficiency filters. *J Parenter Drug Assoc*. 1978;32:182-7.
23. Hahn T, Cummings K, Michalek A, Lipman B, Segal B, McCarthy PJ. Efficacy of high-efficiency particulate air filtration in preventing aspergillosis in immunocompromised patients with hematologic malignancies. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23:525-31.
24. Leenders A, Van Belkum A, Behrendt M, Luijendijk A, Verbrugh H. Density and molecular epidemiology of *Aspergillus* in air and relationship to outbreaks of *Aspergillus* infection. *J Clin Microbiol*. 1999;37:1752-7.
25. Comet M, Levy V, Fleury L, Lortholary J, Barquins S, Coureul M. Efficacy of prevention by high-efficiency particulate air filtration or laminar airflow against *Aspergillus* airborne contamination during hospital renovation. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999;20:508-13.
26. Oren I, Haddad N, Filkelstein R, Rowe J. Invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients during hospital construction: before and after chemoprophylaxis and institution of HEPA filters. *Am J Hematol*. 2001;66:257-62.
27. Qian Y, Willeke K, Grinshun S, Donnelly J, Coffey C. Performance of N95 respirators: filtration efficiency for airborne microbial and inert particles. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1998;59:128-32.
28. Moody K, Charlson M, Finlay J. The neutropenic diet: what's the evidence? *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24:717-21.
29. American Society of Heating RaA-CEI. ASHRAE guideline 12-2000: minimizing the risk of legionellosis associated with building water systems. *ASHRAE* 2000;12:1-6.
30. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. Centers for Disease Control and Prevention. *Morb Mort Wkly Rep MMWR*. 1997;46:1-79.
31. Tjan-Heijnen V, Postmus P, Ardizzone A, Manegold C, Burghouts J, Van Meerbeek J, et al. Reduction of chemotherapy-induced febrile leucopenia by prophylactic use of ciprofloxacin and roxithromycin in small-cell lung cancer patients: an EORTC double-blind placebo-controlled phase III study. *Ann Oncol*. 2001;10:1359-68.
32. Lew M, Kehoe K, Ritz J. Prophylaxis of bacterial infections with ciprofloxacin in patients undergoing bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1991;51:630-6.
33. EORTC GI. Reduction of fever and streptococcal bacteremia in granulocytopenic patients with cancer. *JAMA*. 1994;19:1183-9.
34. Gafer-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med*. 2005;42:979-95.
35. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi M, Martinelli G, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med*. 2005;353:977-87.
36. Richard P, Delangle M, Merrien D. Fluoroquinolone use and fluoroquinolone resistance: Is there an association? *Clin Infect Dis*. 1994;19:54-9.
37. Yeh S, Chiu C, Lo W. Low infectious morbidity in patients with heavily pretreated hematological malignancies receiving autologous peripheral blood stem cell transplantation without antimicrobial prophylaxis. *Ann Hematol*. 2003;82:24-9.
38. Bow E, Laverdiere M, Lussier N. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta analysis of randomized controlled clinical trials. *Cancer*. 2002;94:3230-6.
39. Cornely O, Ullmann A, Karthaus M. Evidence-based assessment of primary antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies. *Blood*. 2003;101:3365-72.
40. Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A, Hamaki T, Suguro M, Arai C, et al. Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. *Cancer*. 2000;89:1611-25.
41. Rozenberg-Arska M, Dekker A, Branger J, Verhoef J. A randomized study to compare oral fluconazole to amphotericin B in the prevention of fungal infections in patients with acute leukaemia. *J Antimicrob Chemother*. 1991;3:369-76.
42. Goodman J, Winston D, Greenfield R, Chandrasekar P, Fox B, Kaizer H, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1992;326:845-51.
43. Winston D, Chandrasekar P, Lazarus H, Goodman J, Silber J, Horowitz H, et al. Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia: results of a randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Ann Intern Med*. 1993;118:495-503.
44. Menichetti F, Del Favero A, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, D'Antonio D, et al. Preventing fungal infection in neutropenic patients with acute leukemia: fluconazole compared with oral amphotericin B. *Ann Intern Med*. 1994;120:913-8.
45. Rotstein C, Bow E, Laverdiere M, Ioannou S, Carr D, Moghaddam N. Randomized placebo-controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic cancer patients: benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. *Clin Infect Dis*. 1999;40:331-40.
46. Marr K, Seidel K, Slavin M. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: Long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood*. 2000;96:2055-61.
47. Johansen H, Gotzsche P. Amphotericin B versus fluconazole for controlling fungal infections in neutropenic cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;2:CD000239.
48. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2000;6:659-733.
49. Wald A, Leisenring W, Van Burik J, Bowden R. Epidemiology of *Aspergillus* infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *J Infect Dis*. 1997;175:1459-66.
50. Prentice H, Kibbler C, Prentice A. Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patients. *Br J Haematol*. 2000;110:273-84.
51. MacMillan M, Goodman J, DeFor T. Fluconazole to prevent yeast infections in bone marrow transplantation patients: a randomized trial of high versus reduced dose, and determination of the value of maintenance therapy. *Am J Med*. 2002;112:369-79.
52. Mattiuzzi G, Kantarjian H, O'Brien S, Kontoyiannis D, Giles F, Zhou X, et al. Intravenous itraconazole for prophylaxis of systemic fungal infections in patients with acute myelogenous leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome undergoing induction chemotherapy. *Cancer*. 2004;100:568-73.
53. Tollema J, Ringden O, Andersson S, Sundberg B, Ljungman P, Tyden G. Randomized double-blind study of liposomal amphotericin B (Ambisome) prophylaxis of invasive fungal infections in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 1993;6:577-82.
54. Kelsey S, Goldman J, McCann S, Newland A, Scarffe J, Oppenheim B, et al. Liposomal amphotericin (AmBisome) in the prophylaxis of fungal infections in neutropenic patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Bone Marrow Transplant*. 2005;2:163-8.
55. Wood M. Viral infections in neutropenia-current problems and chemotherapeutic control. *J Antimicrob Chemother*. 1998;41 Suppl:81-93.
56. Saral R, Burns W, Laskin O, Santos G, Lietman P. Acyclovir prophylaxis of herpes simplex virus infections: human randomized, double-blind, placebo-controlled trial in bone marrow transplant recipients. *N Engl J Med*. 1981;305:63-7.
57. Bishop M, Tarantolo S, Geller R. A randomized, double-blind trial of filgrastim (granulocyte colony-stimulating factor) versus placebo following allogeneic blood stem cell transplantation. *Blood*. 2000;96:80-5.
58. Lalami Y, Paesmans M, Aoun M, Muñoz-Bermeo R, Reuss K, Cherif S, et al. A prospective randomised evaluation of G-CSF or G-CSF plus oral antibiotics in chemotherapy-treated patients at high risk of developing febrile neutropenia. *Support Care Cancer*. 2004;10:725-30.
59. Sung L, Nathan P, Lange B, Beyene J, Buchanan G. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor decrease febrile neutropenia after chemotherapy in children with cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2004;22:3350-6.
60. Howard O, James O. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol*. 2000;18:3558.
61. Wolff S, Fay J, Herzig R, Greer J, Dummer S, Brown R, et al. High-dose weekly intravenous immunoglobulin to prevent infections in patients undergoing autologous bone marrow transplantation or severe myelosuppressive therapy: a Study of the American Bone Marrow Transplant Group. *Ann Intern Med*. 1993;118:937-42.