

Manejo del paciente neutropénico con fiebre

Isidro Jarque^a, Miguel Salavert^b y Miguel A. Sanz^a

^aServicio de Hematología. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

^bUnidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

La neutropenia febril de alto riesgo requiere tratamiento hospitalario. Los patrones de resistencia de los patógenos predominantes en cada centro son determinantes en la elección de antibióticos. La monoterapia con un betalactámico antipseudomonas puede ser la opción inicial para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, debe considerarse de entrada la combinación con aminoglucósidos si hay un foco infeccioso distinto del catéter, una colonización por gramnegativos no fermentadores o un tratamiento con betalactámico en el mes previo, con glucopéptidos si hay un foco infeccioso en el catéter, colonización por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina o mucositis grave, y con ambos si hay criterios de sepsis grave. Si no se documenta la infección, la suspensión de los glucopéptidos y/o los aminoglucósidos debe hacerse precozmente. En los pacientes con fiebre persistente, la terapia antifúngica empírica tiene un papel destacado. En las infecciones documentadas graves, la terapia debe mantenerse un mínimo de 14 días. La terapia adyuvante con factores estimuladores de la granulopoyesis está indicada en la mayoría de los casos.

Palabras clave: Neutropenia febril. Terapia antibiótica empírica. Alto riesgo.

Management of febrile neutropenic patients

High risk febrile neutropenia requires hospital treatment. The choice of antibiotic is determined by the resistance patterns of the pathogens predominating in each center. Monotherapy with an antipseudomonal beta-lactam can be the initial choice in most patients. However, initial beta-lactam-aminoglycoside combination therapy should be considered with infectious foci other than the catheter, in non-fermenting Gram-negative colonization, and when the patient has received beta-lactam treatment in the previous month. Combination therapy with glycopeptides should be considered if the focus of infection is the catheter, if there is colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or severe mucositis and both agents should be administered if there are criteria for severe sepsis. If there is no microbiologically documented infection, glycopeptides

and/or aminoglycosides should be withdrawn promptly. Empirical antifungal therapy plays an important role in patients with persistent fever. In severe microbiologically documented infections, therapy should be maintained for a minimum of 14 days. Adjuvant therapy with granulopoiesis-stimulating factors is indicated in most patients.

Key words: Febrile neutropenia. Empirical antibiotic therapy. High risk.

Introducción

En las últimas décadas se han hecho progresos sustanciales en el manejo de la neutropenia febril (NF). El inicio rápido de terapia empírica con antibióticos de amplio espectro al comienzo de la fiebre ha reducido notablemente la mortalidad infecciosa y sigue considerándose la práctica estándar. La administración hospitalaria de terapia antibiótica empírica por vía intravenosa es efectiva, pero no está exenta de toxicidad, por lo que actualmente se considera inapropiada para un grupo de pacientes con NF de bajo riesgo de complicaciones. Sin embargo, la mayoría de los pacientes oncohematológicos no cumplen criterios de bajo riesgo y deben recibir terapia antibiótica hospitalaria por vía intravenosa. La toxicidad de la terapia combinada y la disponibilidad de antibióticos de amplio espectro han incrementado el uso de monoterapia en detrimento de la clásica combinación de un betalactámico y un aminoglucósido. En la elección de la terapia es muy importante tener en cuenta el espectro completo de la infección bacteriana, no sólo las bacteriemias. Aunque numerosos estudios han demostrado el incremento de infecciones por bacilos grampositivos en pacientes con neutropenia, la mayoría son bacteriemias por estafilococos coagulasa-negativa (ECN), de virulencia limitada. Sin embargo, la mayoría de gramnegativos patógenos son extremadamente virulentos y suelen estar implicados en infecciones graves, no necesariamente bacteriémicas. Por tanto, mientras la utilización empírica de glucopéptidos es discutida, la terapia antibiótica empírica debe incluir siempre la cobertura para *Pseudomonas aeruginosa* y otros gramnegativos comunes en una institución dada¹.

En este trabajo se revisan los conocimientos actuales sobre el tratamiento antimicrobiano de la NF en pacientes de alto riesgo y las recomendaciones al respecto de las principales sociedades científicas²⁻⁴.

Tratamiento inicial

La terapia se inicia inmediatamente tras la obtención de hemocultivos, sin esperar a tener los resultados de las prue-

Correspondencia: Dr. I. Jarque.

Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Fe.

Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. España.

Correo electrónico: jarque_isi@gva.es

bas clínicas y microbiológicas. La epidemiología y los patrones de sensibilidad de los microorganismos prevalentes en cada hospital deben tenerse en cuenta al seleccionar los regímenes empíricos, así como la toxicidad potencial y los antecedentes alérgicos. Una vez pautada la terapia antibiótica, debe seguirse un estricto control clínico para la detección temprana del fallo terapéutico, las infecciones adicionales, los efectos adversos y los patógenos resistentes.

Actualmente coexisten dos grandes esquemas de terapia antibiótica intravenosa inicial: monoterapia y terapia combinada. De entrada, es prudente administrar terapia combinada a los pacientes con infecciones complejas y un foco infeccioso (neumonía, enterocolitis, infecciones perirrectales), y monoterapia a los pacientes con fiebre de origen desconocido o infecciones no complicadas. A continuación se matizan estas dos opciones, más complementarias que antagónicas.

Monoterapia

Diversos ensayos clínicos comparativos y aleatorizados no han encontrado diferencias significativas entre los resultados de la monoterapia y de los regímenes de combinación empíricos⁵⁻⁹. Un metaanálisis de 29 ensayos clínicos, con 4.795 episodios febriles evaluables, demostró que el tratamiento antibiótico empírico en monoterapia era tan efectivo como los regímenes de combinación que contenían un aminoglucósido, incluso en las bacteriemias¹⁰. En otro metaanálisis de 47 ensayos, con 7.807 pacientes, también se comparó la efectividad de la monoterapia con betalactámicos frente a la terapia de combinación de betalactámicos más aminoglucósidos. La eficacia de la monoterapia fue ligeramente superior y no hubo diferencias significativas en las tasas de sobreinfección ni de mortalidad. Los efectos adversos, incluidos algunos asociados con grave morbilidad, fueron más frecuentes en el grupo de tratamiento combinado¹¹. En síntesis, no se puede demostrar una ventaja clínica significativa del tratamiento de combinación, por lo que la monoterapia con betalactámicos de amplio espectro puede considerarse un estándar en el cuidado de los pacientes con NF^{12,13}. Los agentes recomendados para la monoterapia siempre son betalactámicos con actividad antiseudomonas, e incluyen las cefalosporinas de tercera o cuarta generación (ceftazidima, cefepima), las ureidopenicilinas con inhibidores de betalactamasas (piperacilina/tazobactam) y los fármacos carbapenémicos (imipenem/cilastatina y meropenem, pero no ertapenem). Los aminoglucósidos y los glucopéptidos nunca deberían usarse como agente único para tratar a los pacientes con neutropenia. Las quinolonas y el cotrimoxazol suelen utilizarse en profilaxis y, por tanto, no son una opción terapéutica empírica. Cabe destacar que las betalactamasas de espectro extendido y algunas de las betalactamasas cromosómicas inducibles pueden comprometer la utilidad de las cefalosporinas en monoterapia.

Terapia de combinación

Las ventajas de la terapia combinada son la potencial actividad sinérgica contra algunos microorganismos, especialmente los gramnegativos más virulentos, y la reducción en la emergencia de cepas resistentes durante el tratamiento. Las principales desventajas son el incremento de los efectos adversos (nefrotoxicidad, ototoxicidad, exan-

temas) y las interacciones medicamentosas. Si se elige un régimen de terapia combinada, debe decidirse si ha de incluirse o no un glucopéptido (vancomicina o teicoplanina) en la combinación inicial.

Terapia combinada, sin glucopéptido

Si no se considera necesario el glucopéptido, la combinación suele consistir en un betalactámico de los recomendados para monoterapia y un aminoglucósido (amikacina, gentamicina o tobramicina)¹⁴. Los principales inconvenientes de esta combinación son la nefrotoxicidad y la ototoxicidad asociada con los aminoglucósidos, así como la deficiente cobertura de cocos grampositivos. Las combinaciones de un betalactámico y fluoroquinolonas, menos tóxicas, sólo son una opción para el tratamiento empírico de los pacientes que no hayan recibido previamente profilaxis con quinolonas.

Tratamiento empírico con glucopéptido

Si se estima necesario un glucopéptido (vancomicina y teicoplanina) puede combinarse igualmente con cualquiera de los betalactámicos recomendados para monoterapia, con o sin aminoglucósido¹⁵. Sin embargo, cada vez es más aceptado que el glucopéptido no es necesario en el tratamiento antibiótico empírico inicial. En un ensayo prospectivo aleatorizado, doble ciego, promovido por el International Antimicrobial Therapy Group (IATG) de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)¹⁶, se evaluó si la adición del glucopéptido podría reducir el tiempo hasta la defervescencia en pacientes neutropénicos con fiebre persistente durante 48-60 h después del inicio de monoterapia con piperacilina-tazobactam. De los 763 pacientes incluidos, 165 se aleatorizaron para recibir tratamiento con vancomicina o placebo. Se observó la defervescencia en 82 (95%) de los 86 pacientes en el grupo de vancomicina y en 73 (92%) de 79 pacientes en el grupo placebo ($p = 0,52$). La duración de la fiebre no mostró diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos. Las bacteriemias adicionales por grampositivos y la adición empírica de anfotericina B fueron similares en ambos grupos. El estudio demostró, por tanto, que la asociación empírica de vancomicina no fue beneficiosa en los pacientes con fiebre persistente. Los resultados de otro ensayo de un grupo alemán¹⁷, en el que se añadió teicoplanina a un régimen con imipenem, fueron similares y confirman que la asociación empírica de un glucopéptido es innecesaria en los pacientes neutropénicos de alto riesgo que no responden a un tratamiento empírico inicial con piperacilina-tazobactam o un carbapenem en la mayoría de ocasiones (situación clínicamente estable, sin aislamiento de microorganismos resistentes o ausencia de una infección clínicamente documentada, que a menudo se asocia con grampositivos resistentes, como infecciones de catéter o de tejidos blandos). Es más, el tratamiento antibiótico inicial podría extenderse sin modificaciones durante al menos otros 3-4 días en este subgrupo de pacientes. Dos metaanálisis recientemente publicados concluyen que el uso de glucopéptidos puede demorarse con seguridad hasta documentar la infección por grampositivos^{18,19}.

Las recomendaciones más recientes de la IDSA contemplan la inclusión de un glucopéptido en la terapia empírica inicial sólo en determinadas circunstancias:

- Infección relacionada con el catéter clínicamente sospechada y significativa (bacteriemia, celulitis).
- Hipotensión u otros parámetros de afección hemodinámica o cardiovascular.
- Colonización conocida por neumococos resistentes a penicilinas o cefalosporinas o SARM.
- Hemocultivos positivos para grampositivos, en espera de la identificación final.
- Quimioterapia intensiva con altas dosis de citarabina.
- Uso de fluoroquinolonas en regímenes de profilaxis.

Debe tenerse en cuenta el incremento del riesgo de nefrotoxicidad si se combinan glucopéptidos con aminoglucósidos, y el riesgo de aparición de resistencias con ceftazidima, lo que haría preferible la combinación con piperacilina-tazobactam o fármacos carbapenémicos. En conclusión, no sólo debe desaconsejarse el uso empírico indiscriminado de glucopéptidos, sino que el tratamiento con estos fármacos puede y debe interrumpirse en los pacientes cuyos hemocultivos no muestren crecimiento de grampositivos a las 72-96 h o no presenten un foco infeccioso típicamente asociado a grampositivos (mucositis extensa, piel y tejidos blandos, catéter).

No se recomienda la inclusión de otros antibióticos con actividad antigrampositivos en regímenes empíricos, aunque la actividad de linezolid es excelente frente a bacterias grampositivas resistentes a glucopéptidos, y sería una buena opción en caso de intolerancia o reacciones adversas a glucopéptidos. No obstante, se ha asociado con trombocitopenia, por lo que su uso en los pacientes neutropénicos debe ser estrechamente vigilado. En cuanto a quinupristina-dalfopristina, no se dispone de datos en el tratamiento empírico de la NF.

En la tabla 1 se resumen las diferentes pautas de terapia antibiótica para la NF de alto riesgo.

Modificaciones del tratamiento

Manejo durante la primera semana de terapia

Para determinar la eficacia del régimen inicial suele ser necesario administrarlo durante 3-5 días. La modificación del régimen inicial antes de completar 3 días de tratamiento está indicada si se produce un empeoramiento clínico o se aísla un microorganismo resistente. Si se consigue la defervescencia en 3-5 días, pero no se ha establecido una etiología específica, debe mantenerse el régimen inicial durante al menos 7 días antes de suspender la terapia. Si se identifica un patógeno puede ajustarse la terapia.

TABLA 1. Pautas de tratamiento antibiótico empírico inicial por vía intravenosa en pacientes neutropénicos febriles de alto riesgo

Pauta	Dosis	Nivel de evidencia
Monoterapia con uno de los siguientes betalactámicos ^a :		A-I, A-II
Cefepima	2 g/8 h	A-I
Piperacilina/tazobactam	4/0,5 g/6-8 h	A-II
Meropenem	1 g/8 h	A-I
Imipenem/cilastatina	0,5-1 g/6-8 h	A-I
Combinación sin glucopéptido		A-I
Adición de aminoglucósido		A-II
Foco distinto del catéter		B-III
Colonización por BGN no fermentador		B-III
Betalactámicos en el mes previo		A-I
Piperacilina/tazobactam + aminoglucósido (amikacina)	(15-20 mg/kg/24 h en dosis única diaria)	A-I
Ceftazidima + aminoglucósido (amikacina)	2 g/8-12 h + (15-20 mg/kg/24 h en dosis única diaria)	A-II
Cefepima + aminoglucósido (amikacina)	(15-20 mg/kg/24 h en dosis única diaria)	A-I
Imipenem o meropenem + aminoglucósido (amikacina)	(15-20 mg/kg/24 h en dosis única diaria)	A-I
Ceftriaxona + aminoglucósido (amikacina o tobramicina)	2 g/24 h más (15-20 mg/kg/24 h o 7 mg/kg/24 h, en dosis única diaria)	B-I
Ciprofloxacino + piperacilina/tazobactam	400 mg/12 h	B-I
Combinación con glucopéptido		
Vancomicina inicial	1 g/12 h	D-I
Teicoplanina inicial	400 mg/12 h, 3 dosis, y luego 400 mg/24 h	E-I
Si alergia a betalactámicos: glucopéptido + aztreonam	2 g/8 h	B-III
Infección relacionada con el catéter ^b		A-II
Colonización por SARM		A-II
Mucositis grave		B-III
Combinación con glucopéptido y aminoglucósido		
Si existen criterios de sepsis grave ^c , shock séptico o distrés respiratorio		A-II

^aSegún los patrones de sensibilidad de los microorganismos prevalentes en cada centro.

^bRetirada del catéter si hay algún criterio de sepsis grave o embolias sépticas.

^cSignos de hipoperfusión cutánea, datos clínicos o biológicos de disfunción de un órgano, hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg o disminución > 40 mmHg del valor inicial) o acidosis láctica.

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

BGN: bacilo gramnegativo.

pia, pero debe mantenerse la cobertura de amplio espectro para evitar infecciones de brecha. Una cuestión frecuente en el manejo de la NF es si debe retirarse o no el catéter venoso central (CVC) y, si es así, cuál es el momento más oportuno. Las indicaciones de consenso para la retirada del CVC de larga duración propuestas por varias sociedades científicas españolas se muestran en la tabla 2²⁰.

Si la fiebre persiste durante más de 3-5 días, el paciente tiene que ser reevaluado mediante pruebas adicionales, como cultivos, técnicas de imagen y, a veces, procedimientos invasivos. Si se encuentra la causa de la fiebre, la terapia debe cambiarse apropiadamente. Si la reevaluación no encuentra una causa, se considera apropiada la adición de terapia antifúngica empírica, con o sin modificación del régimen antibacteriano²¹.

Tratamiento antifúngico empírico

Suele iniciarse cuando la fiebre persiste más de 72-96 h tras la última modificación del tratamiento antibacteriano, sobre todo en las neutropenias prolongadas, con mayor riesgo de infección fúngica invasiva. La terapia antifúngica empírica precoz con anfotericina B desoxicolato se ha considerado de elección durante mucho tiempo a pesar de la toxicidad asociada. Actualmente hay alternativas, como las formulaciones lipídicas de anfotericina B y otros antifúngicos (caspofungina y voriconazol), cada vez más usadas por su menor toxicidad^{22,23}.

Manejo posterior y duración de la terapia

El tratamiento de continuación y su duración dependerán de la naturaleza de la infección y del riesgo del paciente. La recuperación de la neutropenia es el factor más importante para establecer la duración de la terapia. Si no se

documenta una infección específica, el recuento de neutrófilos se ha incrementado a > 500 durante 2 días consecutivos y el paciente lleva apirético al menos 48 h, la terapia puede suspenderse. También puede interrumpirse si el paciente está afebril pero todavía neutropénico, siempre que se asegure un control clínico estricto. Cuando se documenta una infección específica, la terapia debidamente ajustada debe proseguir hasta que el recuento de neutrófilos se haya recuperado o mejorado, el paciente haya estado afebril durante al menos 4 días y se haya comprobado la resolución clínica, microbiológica y radiológica. Los pacientes con neutropenia persistente deben recibir tratamiento durante 2 semanas como mínimo. La terapia antifúngica empírica puede suspenderse según los mismos criterios. El tratamiento de las infecciones fúngicas documentadas dependerá del patógeno específico y de la naturaleza y la localización de la infección. Por otra parte, no se recomienda usar terapia antiviral empírica. La evaluación de los pacientes que continúan febriles tras la resolución de la neutropenia debe centrarse en buscar infecciones ocultas por hongos, micobacterias o virus, especialmente en pacientes con deficiencias de inmunidad celular. En síntesis, la duración de la terapia antibiótica debe individualizarse y considerar la recuperación de neutrófilos y la rapidez de la obtención de la apirexia, el sitio específico de infección, el patógeno y la enfermedad subyacente. En la figura 1 se muestra un algoritmo de manejo de la NF de alto riesgo y en la tabla 3 se comentan los principales focos clínicos de infección en pacientes con NF.

TABLA 2. Indicaciones de retirada del catéter venoso central de larga duración

Retirada	Criterios
Inmediata	Flebitis o celulitis en el trayecto subcutáneo ^a Criterios de sepsis grave ^b Metástasis sépticas (embolias pulmonares, endocarditis, retinitis u otra) Presencia de factores de riesgo de colonización endovascular ^c
Diferida	Bacteriemia por microorganismos asociados a una tasa elevada de complicaciones metastásicas (<i>S. aureus</i> o <i>Candida</i> spp.) o frente a los que puede no disponerse de tratamiento antibiótico apropiado para sellar el catéter en régimen de monoterapia ^d Persistencia de la sepsis o de la bacteriemia después de 48 h de tratamiento antibiótico apropiado (incluido el sellado del catéter)

^aExcepto la infección circunscrita al punto de inserción (extensión < 2 cm) de un catéter tunelizado.

^bSepsis con hipotensión, hipoperfusión cutánea o fracaso de un órgano.

^cValvulopatía o material protésico endovascular. Si la retirada y la colocación de un nuevo catéter conlleva dificultades o riesgos significativos (catéter tunelizado o reservorio subcutáneo, falta de otros accesos venosos, alto riesgo de complicaciones derivadas de la inserción), puede considerarse dejar el catéter en su lugar y sellarlo con antibiótico en espera del resultado de los cultivos.

^dBacilos gramnegativos no fermentadores, micobacterias de crecimiento rápido, hongos, infección polimicrobiana.

TABLA 3. Aproximación terapéutica según los principales focos infecciosos en pacientes neutropénicos febriles de alto riesgo

Tipo de infección	Comentarios
Neumonía	Las infecciones pulmonares son las de mayor morbilidad y mortalidad asociada, incluso cuando no se identifica el patógeno. Además de la cobertura antibacteriana amplia, debe instaurarse precozmente el tratamiento antifúngico. Es necesario disponer lo antes posible de un estudio radiológico apropiado para definir mejor el proceso infeccioso y orientar las pruebas diagnósticas (lavado broncoalveolar, biopsia). Duración del tratamiento: 14-21 días como mínimo
Infecciones abdominales	La tiflitis (enterocolitis neutropénica) es un inconveniente grave que puede complicarse con sepsis (frecuentemente polimicrobiana), perforación intestinal y hemorragia. La indicación de laparotomía es la misma que en los pacientes no neutropénicos Las infecciones por <i>Clostridium difficile</i> (enterocolitis pseudomembranosa) son nosocomiales. No obstante, los estudios realizados en pacientes con neutropenia son limitados. Debido a la emergencia de microorganismos resistentes a vancomicina, es preferible usar metronidazol
Otras infecciones	En las infecciones de la piel, la biopsia cutánea debe considerarse pronto. Las infecciones del tracto urinario no difieren de las de pacientes no neutropénicos. Hay muy pocos estudios sobre infecciones del sistema nervioso central. Las infecciones de otros órganos y sistemas, como endocarditis, infecciones oculares o infecciones óseas, son poco frecuentes y no hay directrices específicas de tratamiento

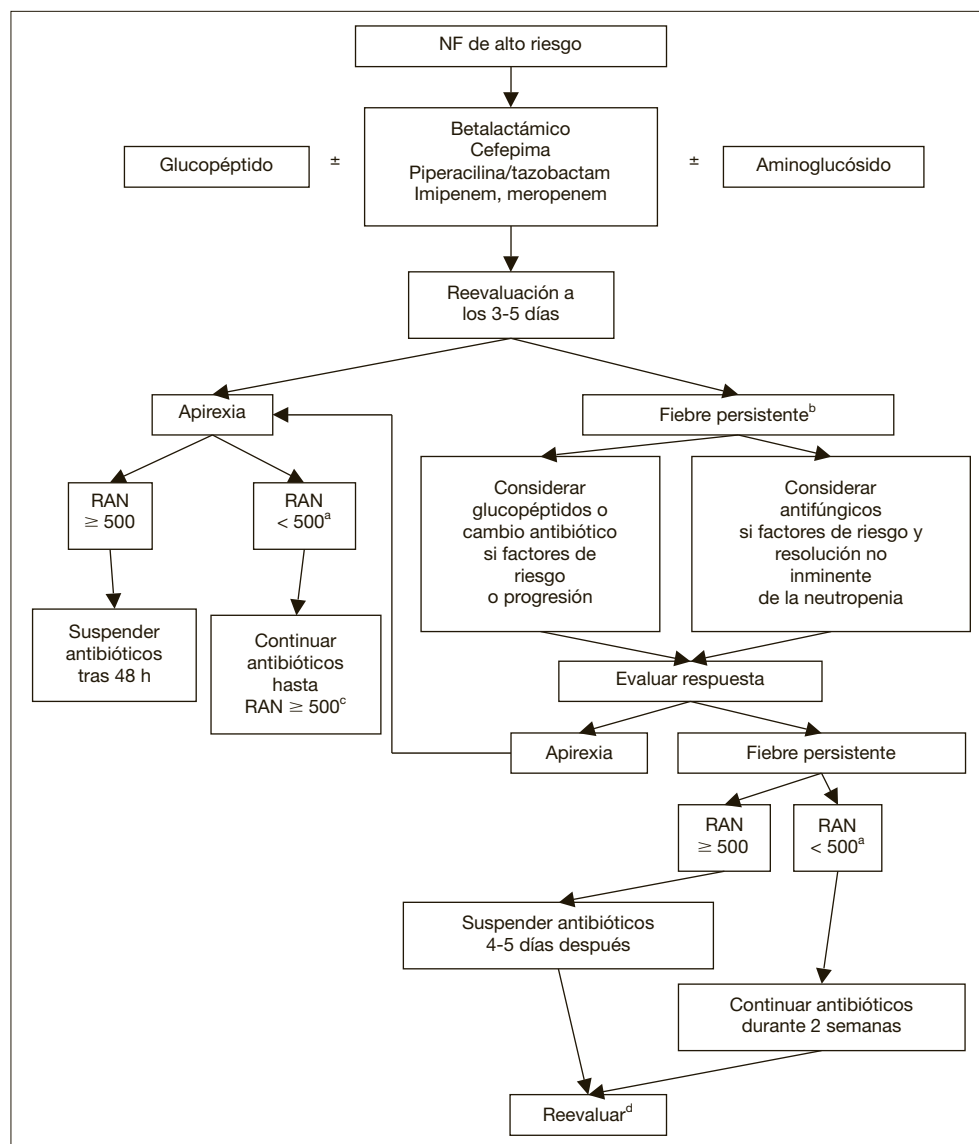


Figura 1. Algoritmo de manejo de la neutropenia febril de alto riesgo.

a) Si no hay documentación clínica ni microbiológica, se debe suspender el glucopéptido y/o el aminoglucósido. b) Si hay una documentación microbiológica, se debe adaptar la terapia antibiótica. Los cambios antibióticos no deben basarse exclusivamente en la persistencia febril. Deben considerarse datos clínicos que indiquen empeoramiento. c) Tiempo límite no establecido. Si hay una documentación clínica y/o microbiológica grave, se debe mantener un mínimo de 14 días. d) Si la fiebre persiste, se debe considerar las causas no infecciosas y la posibilidad de interrupción de la terapia (ventana antibiótica), pero también considerar las posibles infecciones atípicas.

Terapia adyuvante

En un metaanálisis de 13 estudios, se comprobó que los pacientes con NF inducida por quimioterapia tratados con factores de crecimiento tuvieron una hospitalización más corta y menor duración de la neutropenia, aunque no influyó significativamente en la mortalidad global²⁴. Dado que la duración de la neutropenia es uno de los principales factores de riesgo en la NF, la administración sistemática de factores estimuladores de la granulopoyesis se ha generalizado en los últimos años, y se considera una medida de soporte preestablecida en muchos esquemas de quimioterapia antineoplásica.

A pesar de los avances en la movilización de donantes para la obtención de granulocitos mediante los factores de crecimiento, las transfusiones de granulocitos siguen siendo un procedimiento laborioso y poco práctico, no recomendado para la práctica habitual. La utilidad en las graves situaciones en que suele indicarse es más teórica que real. En una revisión sistemática para determinar la eficacia de las transfusiones de granulocitos de 8 ensa-

yos clínicos aleatorizados, con un total de 310 episodios, no se encontraron pruebas concluyentes sobre el beneficio clínico²⁵.

Bibliografía

1. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. Clin Infect Dis. 2004;39:S25-31.
2. García Rodríguez JA, Gobernado M, Gomis M, et al. Guía clínica para la evaluación y el tratamiento del paciente neutropénico con fiebre. Rev Esp Quimioter. 2001;14:75-83.
3. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis. 2002;34:730-51.
4. Link H, Bohme A, Cornely OA, 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, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). Ann Hematol. 2003;82 Suppl 2:105-17.
5. Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemans J, et al. A randomized trial comparing cef-tazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. N Engl J Med. 1986;315:552-8.

6. De Pauw BE, Deresinski SC, Feld R, et al. Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer: a multicenter randomized trial. *Ann Intern Med.* 1994;120:834-44.
7. Cometta A, Calandra T, Gaya H, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40:1108-15.
8. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2001;33:1295-301.
9. Sanz MA, Bermúdez A, Rovira M, et al. 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. 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.
11. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. Betalactam monotherapy versus betalactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003;326:1111-9.
12. Raad II, Escalante C, Hachem RY, Hanna HA, Husni R, Afif C, et al. Treatment of febrile neutropenic patients with cancer who require hospitalization: a prospective randomized study comparing imipenem and cefepime. *Cancer.* 2003;98:1039-47.
13. Cherif H, Björkholm M, Engervall P, et al. A prospective, randomized study comparing cefepime and imipenem-cilastatin in the empirical treatment of febrile neutropenia in patients treated for haematological malignancies. *Scand J Infect Dis.* 2004;36:593-600.
14. Sanz MA, López J, Lahuerta JJ, et al. Cefepime plus amikacin versus piperacillin-tazobactam plus amikacin for initial antibiotic therapy in haematology patients with febrile neutropenia: results of an open, randomized, multicentre trial. *J Antimicrob Chemother.* 2002;50:79-88.
15. D'Antonio D, Staniscia T, Piccolomini R, et al. Addition of teicoplanin or vancomycin for the treatment of documented bacteremia due to gram-positive cocci in neutropenic patients with hematological malignancies: microbiological, clinical and economic evaluation. *Chemotherapy.* 2004;50:81-7.
16. Cometta A, Kern WV, De Bock R, et al. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis.* 2003;37:382-9.
17. Erjavec Z, Vries-Hospers HG, Laseur M, Halie RM, Drenen S. A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of empirical teicoplanin in febrile neutropenia with persistent fever after imipenem monotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 2000;45:843-9.
18. Vardakas KZ, Samonis G, Chrysanthopoulou SA, Bliziotis IA, Falagas ME. Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:431-9.
19. Paul M, Borok S, Fraser A, Vidal L, Leibovici L. Empirical antibiotics against Gram-positive infections for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:436-44.
20. Sociedad Española de Quimioterapia, Asociación Española de Hematología y Hemoterapia, Sociedad Española de Oncología Médica, Sociedad Española de Medicina Interna. Tratamiento de las infecciones relacionadas con catéteres venosos de larga duración. *Rev Esp Quimioter.* 2003; 16:343-60.
21. Tamura K. Initial empirical antimicrobial therapy: duration and subsequent modifications. *Clin Infect Dis.* 2004;39 Suppl 1:59-64.
22. Wingard JR. Empirical antifungal therapy in treating febrile neutropenic patients. *Clin Infect Dis.* 2004;39 Suppl 1:38-43.
23. Klastersky J. Antifungal therapy in patients with fever and neutropenia—more rational and less empirical? *N Engl J Med.* 2004;351:1445-7.
24. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, Clark LG, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2005;23:4198-214.
25. Stanworth S, Massey E, Hyde C, Brunskill S, Lucas G, Navarrete C, Marks DI. Granulocyte transfusions for treating infections in patients with neutropenia or neutrophil dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 3:CD005339.