

Actualización

Diez pautas básicas para el manejo del paciente oncológico con neutropenia y fiebre

Dr. HUGO R. PAGANINI*

Arch.argent.pediatr 1999; 97(2): 116

1. *La neutropenia y fiebre de causa oncohematológica es una urgencia infectológica. Las infecciones son una de las complicaciones más frecuentes y cursan con alta morbimortalidad.*

Los pacientes oncohematológicos neutropénicos tienen alta incidencia de infecciones que cursan con alta morbimortalidad a consecuencia del tratamiento antineoplásico. Su gravedad está determinada por la disminución del número de neutrófilos de la sangre. Tanto los tumores sólidos como las neoplasias de origen hematológico predisponen a este tipo de complicaciones.

Hace más de 30 años, el Dr. G. Bodey y colaboradores establecieron que cuando un enfermo con cáncer tenía bajo el número de neutrófilos circulantes, aumentaba en forma significativa la incidencia de las infecciones severas, incluyendo las bacteriemias. Esto puede observarse en el *Gráfico 1*, donde a medida que disminuía el número de neutrófilos, aumentaba la incidencia de las infecciones severas. Estas cursaban con alta mortalidad si el paciente no era tratado rápidamente con antibióticos. De este trabajo, realizado en el año 1966, surge el concepto de que un paciente con enfermedad oncohematológica debe ser considerado neutropénico febril si tiene menos de 500 neutrófilos por mm³ o se detecta una caída brusca del conteo (> 50% del valor) en la última semana, y presenta un pico febril mayor a 38,5°C o dos mayores a 38,1°C en el lapso de 24 horas. En este marco debe actuarse rápidamente administrando tratamiento antibiótico de amplio espectro.

2. *Los microorganismos que con mayor frecuencia infectan a estos pacientes son los cocos grampositivos seguidos por los bacilos gramnegativos y los hongos.*

Los agentes etiológicos que infectan a los pacientes con neutropenia y fiebre han variado en su

frecuencia con el transcurso del tiempo. En las últimas dos décadas hemos asistido a una disminución progresiva en la frecuencia de infecciones por bacilos gramnegativos y a un aumento de las infecciones causadas por cocos grampositivos y hongos. Este fenómeno se ha observado en todo el mundo, incluyendo nuestro país. El predominio actual de los cocos grampositivos se debe, fundamentalmente, al impacto causado por el uso generalizado de catéteres endovasculares, a la mayor sobrevida de los pacientes con enfermedades oncohematológicas, a los procedimientos invasivos a los que son sometidos los pacientes y al amplio uso de quimioterápicos y antimicrobianos en estos pacientes.

Dentro de los microorganismos que predominan figuran *Staphylococcus coagulasa negativo* y *Staphylococcus aureus*. Las infecciones por *Streptococcus viridans* han aumentado progresivamente con el tiempo. Este aumento en pediatría no fue tan notorio como en los adultos. Dentro de los bacilos gramnegativos, predominan *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Hemos observado, como en otras regiones del planeta, una disminución en la frecuencia de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*. Dentro de los hongos, *Candida sp.* y *Aspergillus sp.* son los más frecuentes (*Gráfico 2*).

3. *El interrogatorio y el examen físico del niño neutropénico febril debe ser minucioso, detallado, completo y reiterado. Cualquier signo, por insignificante que sea, cobra importancia en este tipo de pacientes.*

Debe interrogarse en forma detenida. Es importante categorizar el estadio de la enfermedad de base en conjunto con el oncohematólogo y precisar cuánto tiempo se estima que el niño permanecerá neutropénico. Además es fundamental recabar datos sobre internaciones previas, infecciones padecidas con anterioridad y datos epidemiológicos personales y familiares que fueran de importancia.

Los niños con neutropenia y fiebre deben ser examinados frecuentemente y con dedicación es-

* Servicio de Control Epidemiológico e Infectología. Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. J.P. Garrahan".

Correspondencia: Dr. Hugo R. Paganini. Combate de los Pozos 1881. (1245) Buenos Aires.

pecial. Estos pacientes, al tener bajo número de neutrófilos, carecen de la posibilidad de circunscribir sus infecciones. Es importante tener presente este fenómeno, ya que cualquier lesión que sea hallada en su piel u otro sector del organismo merece especial atención y debe confirmarse el diagnóstico en cada caso (ej. biopsia de la piel). Una lesión ulcerosa o una pequeña placa de eritema en un paciente neutropénico pueden transformarse en una celulitis necrotizante en horas. Una pequeña vesícula puede ser un herpes diseminado rápidamente.

El examen físico debe ser completo. La boca (encías, mucosa bucal y piezas dentarias) es un sitio donde asientan infecciones con frecuencia. Los pliegues (inguinal, axilar y cuello) y la zona del catéter (si el paciente posee uno) deben ser revisados con atención. La fosa ilíaca derecha y el periné son lugares donde asientan infecciones severas que tienen rápida progresión y deben examinarse meticulosamente.

4. *En la mitad de los niños con neutropenia y fiebre, suele detectarse foco clínico de infección. Las infecciones de la piel y partes blandas son las más frecuentes, seguidas por las del aparato respiratorio.*

En el 50% de los episodios de neutropenia y fiebre puede hallarse algún foco clínico de infección. Los niños que no tienen confirmación clínica

o microbiológica de la infección son agrupados como pacientes con fiebre de origen indeterminado. Dentro de los focos clínicos predominantes, en orden de frecuencia figuran las infecciones de piel y partes blandas (celulitis, impétigo), las del tracto respiratorio superior (otitis, sinusitis y faringitis) e inferior (neumonía, neumonitis) y las gastrointestinales (diarrea aguda).

Una proporción menor de enfermos tienen confirmación microbiológica de la infección. Se estima que entre un 10 y un 15% de los pacientes con neutropenia y fiebre tendrán los hemocultivos positivos.

El foco clínico puede hallarse al ingreso del paciente, puede aparecer en el transcurso del episodio de neutropenia y fiebre o cuando el paciente recupere los neutrófilos. En ocasiones, el foco clínico se hace evidente o se agrava cuando el enfermo recupera los glóbulos blancos, ya que en esa circunstancia recupera la capacidad para circunscribir las infecciones.

Una proporción menor de niños con neutropenia y fiebre tienen más de un foco clínico de infección al ingreso (ej. otitis y neumonitis).

5. *Como primera medida, deben obtenerse hemocultivos, urocultivo y cultivos de cualquier lesión sospechosa. Los cultivos de vigilancia en forma rutinaria no se justifican. Está indicado realizar una radiografía de tórax a todos los pacientes.*

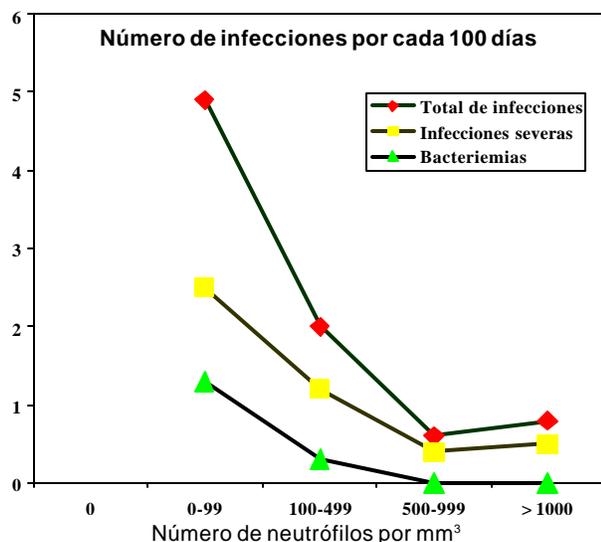


GRÁFICO 1
Incidencia de infecciones por cada 100 días en pacientes con leucemia no linfoblástica en período de inducción

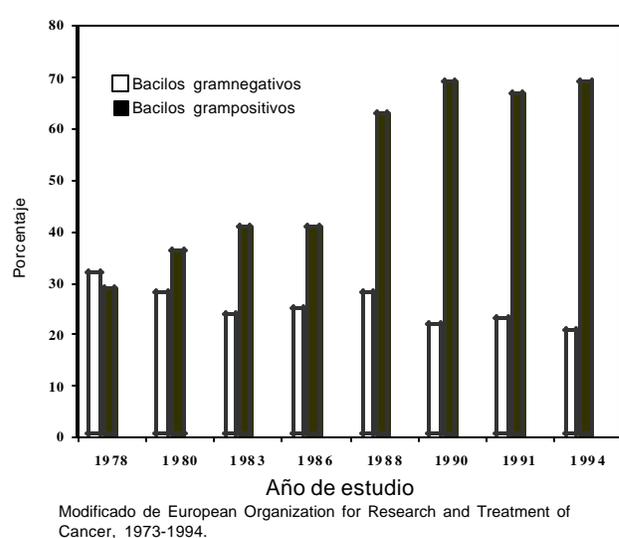


GRÁFICO 2
Frecuencia de microorganismos sobre hemocultivos positivos de pacientes neutropénicos febriles

Al ingreso debe indicarse la realización de dos hemocultivos periféricos. En caso de que el paciente posea un catéter implantable, los cultivos deberán hacerse del catéter y de la periferia y con conteo diferencial de colonias. En caso de que el niño tenga un catéter semi-implantable, deberán tomarse hemocultivos periféricos y de cada luz del catéter en forma separada para realizar conteo diferencial de colonias.

Todos los niños deben tener un urocultivo al ingreso. La infección urinaria es poco frecuente en niños neutropénicos febriles, pero conlleva el riesgo de bacteriemia. Es fundamental descartarla al inicio para dirigir la terapéutica.

En caso de sospecha de infección, deberán indicarse cultivos del sitio sospechoso. Por ejemplo, exudado de fauces en caso de sospechar faringitis o coprocultivo en caso de que el paciente tenga diarrea.

No se justifica realizar los cultivos de vigilancia (ej. exudado de piel, coprocultivos) en forma rutinaria. Son costosos e insumen mucho tiempo de trabajo para obtener sus resultados. Por su costo beneficio no se justifica su realización. En algunas circunstancias especiales pueden indicarse por períodos cortos de tiempo, como por ejemplo la realización de un hisopado nasal en búsqueda de *Aspergillus sp.* cuando en el lugar de trabajo haya alguna obra en construcción.

Debe realizarse una radiografía de tórax al ingreso. Su valor radica en la posibilidad de tener datos al ingreso del enfermo y poder comparar con otra radiografía realizada en el transcurso de la neutropenia.

6. *Los pacientes neutropénicos febriles conforman un grupo heterogéneo, con diferentes riesgos de infección. Por lo tanto, es de fundamental importancia categorizar al niño de acuerdo con su riesgo, para racionalizar su manejo.*

En la última década se han producido avances significativos en la categorización del riesgo de los pacientes neutropénicos febriles. Diferentes estudios han demostrado que, tanto en pacientes adultos como pediátricos, existen factores desde el punto de vista clínico y de los exámenes complementarios que permiten predecir su riesgo de bacteriemia.

Al ingreso, la categorización de la enfermedad de base es fundamental. Tener una expectativa de neutropenia menor a 10 días de duración es el elemento predictor de bajo riesgo más importante. La ausencia de celulitis (de cara, periné o asociada al catéter), de abscesos odontógenos, gingivitis necrotizante, mucositis severa o enteritis son factores de bajo riesgo. La falta de signos de comorbilidad asociada que agraven el cuadro, como sangrado incohercible, trastornos metabólicos refractarios al tratamiento (ej. hipoglucemia, hipocalcemia), hipertensión arterial, hipertensión endocraneana y el distrés respiratorio figuran dentro de los más importantes.

A las 48 horas, la presencia de hemocultivos negativos es un factor determinante para terminar de categorizar al paciente como de bajo riesgo.

Otros factores son el buen estado general, el foco clínico de infección controlado y la defervescencia de la fiebre (*Tabla 1*). Es importante tener presente la evolución del recuento de neutrófilos y sobre todo de monocitos, que antece-

TABLA 1

Factores de riesgo de bacteriemia en pacientes con neutropenia y fiebre**Factores de alto riesgo***1. Al ingreso del paciente*

- Mal estado general
- Celulitis de cara, pericatéter o perineal
- Gingivitis necrotizante, mucositis severa
- Enteritis o distrés respiratorio severo
- Expectativa de tener neutropenia mayor de 10 días de duración
- Presencia de signos de comorbilidad severos asociados

2. A las 48-72 horas

- Hemocultivos positivos
- Persistencia de la fiebre
- Foco clínico no controlado
- Aparición de signos de comorbilidad
- Aparición de signos clínicos (punto 1)

Factores de bajo riesgo*1. Al ingreso del paciente*

- Buen estado general
- Sin foco clínico de riesgo
- Expectativa de tener neutropenia de menos de 10 días de duración
- Ausencia de signos de comorbilidad severos asociados

2. A las 48-72 horas

- Hemocultivos negativos
- Defervescencia de la fiebre
- Sin foco clínico severo de infección ni aparición de signos severos de comorbilidad

de a la recuperación de polimorfonucleares y permite predecir el momento aproximado de recuperación medular.

Los episodios de origen intranosocomial y las recaídas (reaparición de la fiebre dentro del mismo episodio de neutropenia) son considerados de alto riesgo.

En base a esta categorización, se puede realizar una terapia dirigida en forma racional y plantear, en los pacientes de bajo riesgo de bacteriemia, alternativas terapéuticas menos agresivas como el tratamiento oral y dar el alta precoz del enfermo.

7. La combinación de un betalactámico y un aminoglucósido es el tratamiento de elección para administrar en forma empírica.

Los pacientes neutropénicos febriles deben recibir tratamiento antibiótico de amplio espectro, de baja toxicidad y bajo costo. Debe ser administrado rápidamente. Diferentes esquemas antibióticos se

Tabla 2
Dosis, vía e intervalos de administración de los antimicrobianos utilizados más frecuentemente en niños con neutropenia y fiebre

Antimicrobiano	Dosis (mg/kg/día)	Intervalo (horas)	Vía de administración
Ceftriaxona	100	24	EV-IM
Ceftazidima	100	6-8	EV
Cefoperazona	100	6-8	EV
Imipenem	40-60	6-8	EV
Amikacina	15	24	EV-IM
Vancomicina	40-60	6-12	EV
Aciclovir	15-30	8	EV
Anfotericina B	0,5-1,5	24	EV
Metronidazol	30	8	VO-EV
TMP/SMZ	10 (TMP)	12	VO-EV
Eritromicina	40	6	VO

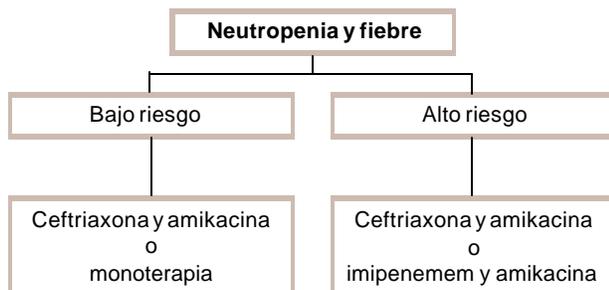


GRÁFICO 3
Enfoque inicial de los niños con neutropenia y fiebre

han ensayado en este tipo de pacientes. La combinación de un betalactámico y un aminoglucósido es la más utilizada. Antes de instituir el tratamiento se debe categorizar al paciente de acuerdo a su riesgo y valorar la situación epidemiológica del lugar donde se encuentra internado el niño.

Las cefalosporinas de tercera y cuarta generación (cefotaxima, ceftriaxona, cefoperazona, ceftazidima y cefepima) junto con los aminoglucósidos (gentamicina, netilmicina y amikacina) son los esquemas recomendados. Una alternativa es la utilización de monoterapia (imipenem, ceftazidima, ceftriaxona) en los pacientes de bajo riesgo de bacteriemia.

Los niños de bajo riesgo pueden recibir ceftriaxona y amikacina en el tratamiento empírico, ya que el riesgo de padecer una infección por *P. aeruginosa* en este marco es bajo. En cambio los pacientes de riesgo deben incluir cobertura inicial para este microorganismo (ej. ceftazidima y amikacina o imipenem junto con amikacina) (Gráfico 3).

Las dosis, vía de administración e intervalos de los antimicrobianos a utilizar pueden observarse en la Tabla 2.

8. Deben hacerse cambios al esquema inicial cuando el cuadro clínico o los resultados de los estudios complementarios lo determinen.

Alrededor de un 20-30% de los pacientes neutropénicos febriles requieren algún cambio al esquema antibiótico empírico instituido. Este porcentaje aumenta en los pacientes que tienen foco clínico o microbiológico de infección y en los niños de alto riesgo.

Los glucopéptidos (vancomicina o teicoplanina) sólo deben usarse en forma empírica cuando el paciente se encuentre séptico, con distrés respiratorio del adulto o con celulitis en la zona del catéter. Fuera de estas indicaciones no está recomendado su uso, ya que aumenta la toxicidad y el costo del tratamiento y no mejora la evolución de los pacientes.

La cobertura antianaeróbica debe realizarse cuando se sospeche, de acuerdo a la clínica, alguna infección donde puedan participar bacterias anaeróbicas. Los abscesos o infecciones de la boca y del periné, la enteritis y las celulitis necrotizantes son indicaciones para realizarlos. Pueden utilizarse metronidazol, ornidazol, clindamicina o imipenem.

El aciclovir debe indicarse cuando el paciente presente alguna infección herpética (herpes simple o zoster) diagnosticada en forma clínica o

mediante estudios virológicos.

La cobertura antifúngica debe indicarse si el paciente persiste con neutropenia y fiebre más de 5 a 7 días desde el comienzo del episodio. El antifúngico a utilizar es la anfotericina B. En caso de que el paciente presente algún foco clínico con alta sospecha de participación de hongos, es preciso indicar esta droga (ej. aparición de un infiltrado pulmonar en el curso de la neutropenia).

La eritromicina y la trimetoprima-sulfametoxazol (TMP/SMZ) deben indicarse en los pacientes que tengan infiltrado pulmonar intersticial bilateral, donde se sospeche infección por *P. carinii* o *M. pneumoniae*.

Siempre debe adecuarse el tratamiento empírico a las 72 horas, de acuerdo a la evolución clínica y a los resultados microbiológicos.

La duración del tratamiento antibiótico se hará de acuerdo a cada paciente en particular. En principio, todos los pacientes deben recibir tratamiento empírico al inicio en forma parenteral. Posteriormente se adecuará de acuerdo a la aparición de algún foco clínico, los resultados de la microbiología, el recuento de glóbulos blancos y, sobre todo, elementos predictores de recuperación medular y la evolución de la curva térmica.

En los últimos años ha habido avances significativos en el tratamiento ambulatorio de estos pacientes. El alta precoz es beneficioso para el niño, ya que evita el hospitalismo y la posibilidad de

infección intranosocomial. Es más confortable y disminuye los costos de salud. Actualmente, en los pacientes de bajo riesgo, correctamente categorizados, pueden realizarse tratamientos por vía oral luego de un curso breve de tratamiento endovenoso. Los antibióticos ensayados en niños son la cefixima y, recientemente, la ciprofloxacina. En el Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. J.P. Garrahan", el Dr. Hugo R. Paganini y colaboradores demostraron que el tratamiento secuencial parenteral-oral de ceftriaxona y amikacina durante 72 horas y luego cefixima por vía oral, en niños con neutropenia y fiebre de causa oncohematológica y de bajo riesgo de bacteriemia, era seguro y de eficacia comparable al tratamiento endovenoso continuo durante 7 días. Esto permitió dar el alta al enfermo precozmente y disminuir la internación a 72 horas de promedio (Gráfico 4).

9. La profilaxis antimicrobiana rara vez está indicada.

La profilaxis antibiótica con fluoroquinolonas o TMP/SMZ ha mostrado resultados disímiles en su efectividad para disminuir la incidencia de infecciones por bacilos gramnegativos en pacientes neutropénicos. El uso de profilaxis antibiótica tiene como desventaja la aparición de microorganismos resistentes (*S. viridans* o *S. maltophilia*), que producen infecciones en los pacientes que la reciben. La TMP/SMZ administrada en forma crónica pro-

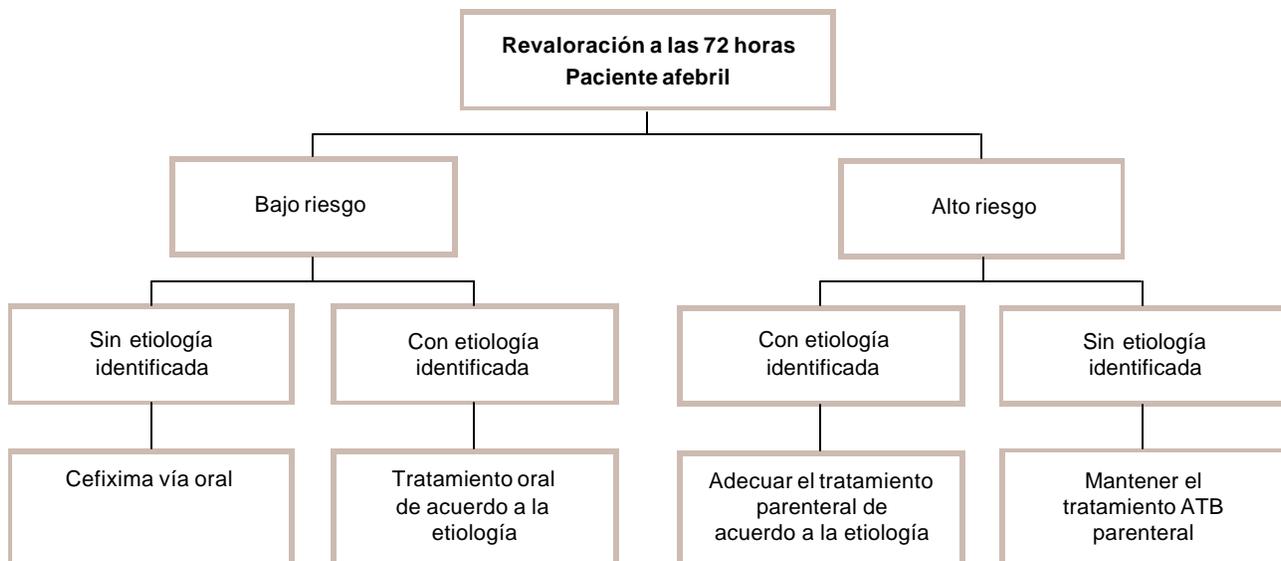


GRÁFICO 4

Revaloración de los niños con neutropenia y fiebre en ausencia de fiebre a las 72 horas de su ingreso

duce toxicidad medular, causando un retraso en la recuperación de los glóbulos blancos, fundamental para la buena evolución del paciente. De tal manera, no se recomienda el uso en forma rutinaria de antibióticos profilácticos en este tipo de pacientes, salvo en situaciones especiales (ej. trasplante de médula ósea).

La profilaxis antiparasitaria con TMP/SMZ evita la aparición de infecciones por *Pneumocystis carinii* en pacientes con leucemia en etapa de inducción. En nuestro medio, las infecciones causadas por este microorganismo en niños oncohematológicos es muy poco frecuente. Esto sumado al efecto tóxico anteriormente mencionado no hace recomendable su uso.

El aciclovir puede utilizarse en forma profiláctica en aquellos pacientes con infecciones recurrentes por herpes simple o varicela zoster por períodos prolongados. Fuera de esta circunstancia no está indicado.

La profilaxis antifúngica con fluconazol es útil para prevenir las infecciones por hongos en pacientes trasplantados de médula ósea. No hay indicación para utilizarlo en niños neutropénicos febriles y no se recomienda su uso en forma rutinaria. La anfotericina B puede utilizarse en forma de profilaxis en aquellos pacientes que han padecido una infección fúngica severa con compromiso tisular (ej. candidiasis hepatosplénica). Ante cada episodio de neutropenia y fiebre que padezcan posteriormente a la infección deben recibirla. El uso inhalatorio de la anfotericina B para la prevención de aspergillosis rinosinusal no está sugerido ya que no existen estudios que avalen su uso.

En resumen, no se recomienda ningún tipo de profilaxis antimicrobiana, salvo en situaciones especiales.

10. Las medidas generales de cuidado, tanto si el paciente está hospitalizado como si no lo está, son muy importantes para prevenir la aparición de infecciones.

Las medidas de cuidado general de los pacientes neutropénicos febriles son de importancia fundamental. Dentro de las más importantes figuran:

- a) Cuidado de la boca: la cavidad oral es sitio de asiento de infecciones con frecuencia. Además es colonizada por microorganismos que luego van a producir infecciones sistémicas severas. La concurrencia periódica al dentista para el cuidado de las piezas dentales, la administración de tratamiento sintomático cuando exista mucositis y el manejo adecuado de las infecciones que

asientan sobre la boca son clave para mantener su buen estado. Debe indicarse el cepillado dental con cepillos de cerda delicada, realizarlo en forma suave y en caso de neutropenia o infección oral, solamente usar buches antisépticos.

- b) Higiene de la piel: los pacientes con neutropenia y fiebre deben cuidar la piel en forma meticulosa. Se debe higienizar a los niños con antisépticos suaves y mantener seca la piel todo el tiempo. Debe contraindicarse la manipulación del conducto auditivo externo para evitar lastimaduras y posteriores infecciones.
- c) Dieta: los niños neutropénicos y febriles deben ingerir alimentos cocinados. Hay que evitar las frutas crudas y las verduras de hoja verde.
- d) Instrucción al paciente y su familia: la instrucción de la familia y del niño sobre normas de alerta es clave. Ante la presencia de fiebre o la aparición de infecciones, deben consultar rápidamente para su atención.
- e) Aislamiento: mientras el paciente esté hospitalizado, tiene que permanecer en habitación individual hasta que recupere sus neutrófilos (más de 500/mm³). No se debe permitir que permanezcan más de dos personas por habitación cuidando al niño.
- f) Contacto con enfermedades infecciosas: debe instruirse a la familia y al paciente que ante cualquier contacto con enfermedades infecciosas, consulten rápidamente.
- g) Vacunas: estos niños no deben recibir vacunas a virus vivos (ej. Sabin, triple viral, antivariola). El esquema inmunitario se adecuará de acuerdo a la situación de la enfermedad de base del paciente (estadio de la enfermedad y tratamiento quimioterápico). ■

BIBLIOGRAFIA

1. Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R, et al. Fever in the pediatric and young patients with cancer: a prospective study of 1001 episodes. *Medicine* 1982; 61: 153-165.
2. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Ceftazidime combined with a short or long course of amikacin for empirical therapy of gram-negative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia. *N Engl J Med* 1987; 317: 1692-1698.
3. Sanders JW, Powe NR, Moore RD. Ceftazidime monotherapy for empiric treatment of febrile neutropenic patients: a metaanalysis. *J Infect Dis* 1991; 164: 907-916.
4. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, et al. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever

- and granulocytopenia. *Am J Med* 1982; 72: 101-111.
5. Rubin M, Hathorn JW, Marshall D, et al. Gram-positive infections and the use of vancomycin in 550 episodes of fever and neutropenia. *Ann Intern Med* 1988; 108: 30-35.
 6. Hathorn JW. Critical appraisal of antimicrobials for prevention of infections in immunocompromised host. *Hematology/Oncology Clin North Am* 1993; 7: 1051-1099.
 7. Santolaya ME, Villarroel M, Avendaño LF, et al. Discontinuation of antimicrobial therapy for febrile, neutropenic children with cancer: a prospective study. *Clin Inf Dis* 1997; 25: 92-97.
 8. Paganini H, Bologna R, Debbag R y col. Neutropenia y fiebre en pediatría: seis años de experiencia. *Medicina Infantil* 1996; 3: 159-164.
 9. Paganini H, Sarkis C, De Martino M et al. Oral cefixime in the management of febrile neutropenic children with cancer and lower-risk of bacteremia. A single institution study in Argentina. 38th ICCAC, San Diego. Oral presentation MN 88, september 1998.
 10. De Lalla F. Antibiotic treatment of febrile episodes in neutropenic cancer patients. *Drugs* 1997; 53: 789-804.
 11. Buchanan GR. Approach to treatment of febrile cancer patients with low-risk neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7: 937-960.
 12. Schimpff SC. Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic patients. *Am J Med* 1986; 81 (Suppl 1 A): 11-26
 13. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis* 1990; 161: 381-396.
 14. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Inf Dis* 1997; 25: 551-573.
 15. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, et al. Duration of empiric antibiotic therapy in granulocytopenic patients with cancer. *Am J Med* 1979; 67: 194-200.
 16. Mullen CA, Buchanan GR. Early hospital discharge of children with cancer treated for fever and neutropenia: identification and management of the low-risk patients. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1988-2004.
 17. Griffin RC, Buchanan GR. Hematologic predictors of bone marrow recovery in neutropenic patients hospitalized for fever: implications for discontinuation of antibiotics and early hospital discharge. *J Pediatr* 1992; 121: 28-33.
 18. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia: clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2561-2568.
 19. Nachman JB, Honig. Fever and neutropenia in children with neoplastic disease: analysis of 158 episodes. *Cancer* 1990; 45: 407-412.
 20. Paganini H, Bologna R, Debbag R, et al. Fever and neutropenia in children with cancer in one pediatric hospital in Argentina. *Pediatr Hematol Oncol* 1998; 15: 1-9.
 21. Bash RO, Katz JA, Cash JV, et al. Safety and cost effectiveness of early hospital discharge of lower risk children with cancer admitted for fever and neutropenia. *Cancer* 1994; 74: 189-196
 22. Hughes WT, Armstrong D, Bodey G, et al. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 551-573.
 23. Malik A, Shinkai T, Sojima Y, et al. Feasibility of outpatient management of fever. A randomized prospective study of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: results of a prospective randomized trial. *Am J Med* 1995; 98: 224-231.
 24. Malik A, Aziz Z, Khan WA. A randomized trial to evaluate the role of ofloxacin in the outpatient management of neutropenic febrile patients. *Ann Oncol* 1992; 3(suppl 5): 179.
 25. Malik A, Abbas Z, Karim M. Randomized comparison of oral ofloxacin alone with combination of parenteral antibiotics in neutropenic febrile patients. *Lancet* 1992; 339: 1092-196.
 26. Gardembas-Pain M, Desablens B, Sensebe L et al. Home treatment of febrile neutropenia: an empirical oral antibiotic regimen. *Ann Oncol* 1991; 2: 485-487.
 27. Shenep JL, Flynn PM, Hetherington SV et al. Continued intravenous antibiotic therapy versus early switch to oral cefixime in neutropenic children with cancer and unexplained fever: a preliminary report (abstract). In: Program and abstracts of the 32nd Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (Orlando, FL) 1994, 36.
 28. Aquino V, Herrera E, Sandler E, et al. Proceedings of ASCO. Oral ciprofloxacin (CIPRO) in the outpatient management of febrile neutropenic children with cancer at lower risk of bacteremia. (abstract) 1997, 16: 57^a.
 29. Rolston K, Rubenstein E, Freifeld A. Early empiric antibiotic therapy for febrile neutropenia patients at low risk. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10: 223-237.
 30. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) International Antimicrobial Therapy and Treatment Group and the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *J Infect Dis* 1991; 163: 951-958.
 31. Rikonen P. Imipenem compared with ceftazidime plus vancomycin as initial therapy for fever in neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 918-923.
 32. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Efficacy and toxicity of single daily doses of amikacin and ceftriaxone versus multiple daily doses of amikacin and ceftazidime for infection in patients with cancer and granulocytopenia. *Ann Intern Med* 1993; 119: 584-593.
 33. Kool BS, Brown A. Changing of patterns of infections in the immunocompromised patient with cancer. In: *Infectious complications in the immunocompromised host II*. *Hematology/Oncologic Clinics North Am* 1989; 7: 753-769.
 34. Katz JA, Mustafa MM. Management of febrile neutropenic children with cancer. *Pediatr Inf Dis J* 1995; 14: 140-143.
 35. Bochud PY, Calandra T, Francionli P. Bacteremia due to *viridans* streptococci in neutropenic patients: a review. *Am J Med* 1994; 97: 256-264.
 36. Petrilli SA, Melaragno R, Barros KT et al. Fever and neutropenia in children with cancer: a therapeutic approach related to the underlying disease. *Pediatr Inf Dis J* 1993; 12: 330-340.
 37. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment induce neutropenia. *N Engl J Med* 1993; 328: 1323-1332.
 38. Whimberg M, Pizzo PA. The evaluation and management of neutropenic patients with unexplained fever. In: Patrick CC. *Infections in immunocompromised infants and children*. New York: Churchill Livingstone, 1992: 335-356.
 39. Meunier F. Infections in patients with acute leukemia and lymphoma. In: Mandell et al. eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 2675-2686.
 40. Freifeld A, Pizzo PA. Use of fluoroquinolones for empirical management of febrile neutropenia in pediatric cancer patients. *Pediatr Inf Dis J* 1997; 16: 140-146.
 41. Patrick CC. Use of fluoroquinolones as prophylactic agents in patients with neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 167: 135-139.
 42. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1996; 64: 328-340.
 43. Whimberly E, Wong B, Kiehn TE, et al. Clinical correlations of serial quantitative blood cultures determined by lysis-centrifugation in patients with persistent septicemia. *J Clin*

- Microbiol 1984; 19: 766-771.
44. Press OW, Ramsey PG, Larson EB, et al. Hickman catheter infections in patients with malignancies. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63: 189-200.
 45. Blanc C, Pollet JP, Bauters F. Ceftriaxone plus amikacin in neutropenic patients: a report on 100 cases. *Chemotherapy* 1991; 37: 382-388.
 46. Schmid L, Jeshko M, Wilder-Smith C et al. Ceftriaxone and amikacin versus ceftazidime and amikacin in febrile granulocytopenic children. *Chemotherapy* 1991; 37: 346-352.
 47. Paganini H, Sarkis C, Gómez S y col. Eficacia clínica de ceftriaxona y amikacina en niños neutropénicos febriles de bajo riesgo de bacteriemia. *Medicina Infantil (en prensa)*.
 48. Verhoef J. Prevention of infections in the neutropenic patient. *Clin Infect Dis* 1993; 17 (suppl 2): S359-S367.