

Neutropenia febril

Laura Pilar Melon Mateus, Sindy Janneth López Rivera

Residente tercer año Medicina de Emergencias. Universidad del Rosario. Fundación Santa fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.

email de contacto: lauramelonmateus@gmail.com

Información de artículo

Palabras claves:

Neutropenia febril
 Neutropenia
 Bacteriemia
 Quimioterapia

Key Words:

Neutropenic fever
 Neutropenic
 Fever
 Bacteremia
 Chemotherapy

Resumen

La neutropenia febril se define como la presencia de fiebre en un paciente con un recuento total de neutrófilos por debajo de 500 /uL y es una complicación relativamente frecuente, que genera un importante aumento en la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con patología oncológica. La principal etiología son infecciones, principalmente de origen bacteriano y su reconocimiento temprano y tratamiento oportuno permiten mejorar los desenlaces.

Abstract

Febrile neutropenia was defined as the presence of fever in a patient with a total neutrophil count below 500 / uL and is a relatively common complication, which generates a significant increase in morbidity and mortality of patients with oncological pathology. The main etiology are infections, mainly of bacterial origin and early recognition and treatment allow improved outcomes.

Introducción

El tratamiento actual de las neoplasias busca mejorar la sobrevivencia mediante la aplicación de esquemas de quimioterapia intensificada, lo cual genera una neutropenia más profunda y duradera que favorece el desarrollo de infecciones bacterianas, virales y micóticas invasoras. Este artículo resume las principales recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones bacterianas, virales y micóticas en pacientes oncológicos adultos con neutropenia febril postquimioterapia ¹.

Definición

La definición de neutropenia varía según la referencia que se consulte, en términos generales, se habla de neutropenia cuando se tiene un recuento de neutrófilos por debajo de 1500 células micro litro y neutropenia severa por debajo de 500 células micro litro, o que se espera descendan a menos de 500 en las próximas 48 horas ^{2,3,4}. Dado que el riesgo de complicaciones infecciosas clínicamente significativas y la mortalidad aumentan de forma inversamente proporcional a el recuento absoluto de neutrófilos y la duración de la neutropenia, siendo importante con recuentos por debajo de 500 células micro litro por más de 7 días, es a esta a la que haremos referencia ^{5,6,7}.

La neutropenia febril se define como la presencia de fiebre (temperatura oral 38.3°C o 38°C sostenida por al menos 1 hora), 8,9,10 en un paciente con Neutropenia 2.

Por otra parte, la neutropenia profunda se corresponde a un recuento absoluto de neutrófilo por debajo de 100 células/micro litro. Para realizar el recuento de neutrófilos se utiliza la siguiente fórmula:

$$\text{RAN} = \text{Recuento leucocitos} * (\% \text{neutrófilos} + \% \text{bandas})$$

Así pues, un paciente con leucocitos 2 000, 10% neutrófilos, 15% bandas:

$$2\,000 * (25) = 500 \text{ células/microlitro }^{11}$$

Se recomienda medir la temperatura axilar u oral que, a pesar de no ser del todo precisa, tiene utilidad clínica, y la temperatura rectal, así como el tacto rectal están contraindicados en pacientes neutropénicos por el riesgo de bacteriemia ⁵.

Epidemiología

La neutropenia febril se presenta entre un 10-50% en tumores sólidos y más de 80% en tumores hematológicos ¹². El mayor riesgo de presentación está entre los 7 a 10 días, posterior a ultima quimioterapia. La principal causa son infecciones de origen bacteriano siendo los gérmenes gram positivos un gran porcentaje de dichas infecciones constituyendo un 57% de los aislamientos, seguido por los gram negativos con un 34% e infecciones poli microbianas en un 9%.

Sólo el 20% al 30% de los episodios de neutropenia febril tienen un foco infeccioso identificable ^{3,13}. La bacteriemia es a menudo la única evidencia de infección documentada en 20% a 25% de los pacientes ^{3, 14,15}.

La mayoría (aproximadamente el 80%) de los organismos identificados surgen de la flora endógena del paciente ¹⁶.

Es importante identificar los pacientes de alto riesgo que presentan mayor mortalidad, tiempos de hospitalización prolongados y requieren inicio temprano de antimicrobianos (primeras 48 horas) para mejorar los resultados ya que se ha identificado hasta un 50% de mortalidad en pacientes no tratados en primeras 48 horas, siendo la mortalidad aún mayor en tumores hematológicos ¹⁶.

Factores de riesgo

Se han identificado factores de riesgo para la presentación de esta entidad, dentro de los que se encuentran ^{5, 17}:

- Usuarios de agentes quimioterapéuticos o que alteren el sistema inmune.
- Infecciones por: VIH, influenza, hepatitis B, citomegalovirus (CMV), tuberculosis, Epstein-Barr, tuberculosis.
- Enfermedades congénitas o adquiridas del sistema inmune.
- Deficiencia de vitamina B12 o folatos.
- 7 -10 días post quimioterapia, por los siguientes 5 días.
- Portadores de accesos vasculares permanentes.

Abordaje clínico

Para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con neutropenia febril se requiere un alto índice de sospecha que esta dado principalmente por tratarse de pacientes que cursen con malignidad, recientemente hayan estado en quimioterapia e ingresen por fiebre al servicio de urgencias ^{3,16}.

El abordaje inicial del paciente en el que se sospecha cursa con una neutropenia febril, debe incluir una historia clínica completa con siguientes datos ¹¹:

- Estadio de la neoplasia al momento del diagnóstico de la neutropenia febril.
- Ciclo de quimioterapia, esquema de administración, primer día del último ciclo de quimioterapia.
- Antecedentes de otros episodios de neutropenia febril, los hallazgos microbiológicos en los episodios previos de neutropenia, la utilización de antibióticos previos, la duración del tratamiento, los diagnósticos de patología infecciosa que se hayan identificado de manera previa.
- Antecedente de transfusiones, reacciones de hipersensibilidad a medicamentos o a las transfusiones, el uso de profilaxis antimicrobiana y las alergias a antimicrobianos.
- Comorbilidades que pueden ser relevantes para el uso de antimicrobianos y de otros medicamentos ¹⁸.

Al momento de realizar el examen físico de estos pacientes, debe realizarse de forma sistemática buscando el posible foco infeccioso y siempre se debe recordar que el tacto rectal está contraindicado.

Adicionalmente para el abordaje inicial del paciente resultan de utilidad la toma de los siguientes paraclínicos ¹⁶:

- Hemograma, función renal, Ionograma, función hepática.
- Hemocultivos (catéter venoso central y vena periférica o 2 venas periféricas diferentes).

Se deben obtener al menos 2 hemocultivos (1 aerobio, 1 anaerobio). 2 sets de cultivos detectan aproximadamente 80% a 90% de los patógenos en sangre de pacientes críticamente enfermos ^{19,20}.

- Cultivos de secreción según el sitio de infección.
- Radiografía de tórax.
- Coproscopico y coprocultivo en caso de sospecha de *Clostridium Difficile*.

Una vez se identifican los pacientes con neutropenia febril es importante determinar el riesgo del paciente para definir su manejo.

El índice de riesgo de la Asociación Multinacional para el cuidado paliativo en cáncer (MASCC) (tabla 1), inicialmente publicado en el año 2000 permite identificar los pacientes de bajo riesgo²¹ de complicaciones serias en paciente con neutropenia febril que incluyen muerte, admisión a unidad de cuidado intensivo, complicaciones cardíacas, falla respiratoria, falla renal, hipotensión, sangrados ²².

Tabla 1.

ÍNDICE DE RIESGO DE LA ASOCIACIÓN MULTINACIONAL PARA EL CUIDADO PALIATIVO EN CÁNCER (MASCC)

Característica	Puntaje
Carga de la neutropenia febril asintomática o con síntomas leves	5
Tensión arterial mayor de 90 mmHg	5
Sin antecedente de EPOC	4
Tumor sólido o neoplasia hematológica sin antecedente de infección micótica	4
Deshidratación que no necesita reposición de líquidos endovenosos	3
Carga de la neutropenia febril con síntomas moderados	3
Estado del paciente ambulatorio	3

Tomado de Freifeld et al., 2010 ¹⁷. El puntaje máximo es 29.

- a) La Carga de la neutropenia febril se refiere a la situación clínica general del paciente, influenciada por el episodio de neutropenia febril. Debe ser evaluada en la siguiente escala: no hay síntomas, o síntomas leves (puntuación de 5); síntomas graves o moribundo (puntuación de 0); síntomas moderados (puntuación de 3). Las puntuaciones de 3 y de 5 no son acumulativas.
- b) Enfermedad pulmonar obstructiva crónica significa bronquitis crónica, enfisema pulmonar, disminución del volumen espiratorio forzado, la necesidad de terapia de oxígeno o esteroides, o bien, la de broncodilatadores que requieren tratamiento en la presentación del episodio de neutropenia febril.
- c) El antecedente de infección micótica significa infección por hongos demostrada o tratada empíricamente por sospecha de infección micótica.

Se considera entonces un índice MASCC de bajo riesgo a pacientes con puntaje > 21 y alto riesgo a paciente con índice < 21 (IB) Los pacientes con un índice MASCC > 21, tienen hasta un 7% de complicaciones ²¹.

De esta manera, el índice MASCC es adecuado para la valoración inicial del paciente en el entorno clínico y permite una valoración segura, con un Valor predictivo positivo: 96.7%, Sensibilidad de 91.6%, y Especificidad de 40% ^{21,23}.

Sin embargo, artículos más recientes, recomiendan también tener en cuenta las comorbilidades del paciente y el estadio tumoral, dado que, hasta la fecha, la hospitalización de estos paciente continúa siendo una necesidad frecuente ²⁴.

Además del MASCC, tenemos otros criterios clínicos de alto riesgo, que deben tenerse en cuenta al realizar la estratificación de estos pacientes, entre los que se encuentran ³.

- Predicción de > 7 días de duración de la neutropenia.
- Neutropenia profunda (< 100 neutrofilos micro litro).
- Inestabilidad hemodinámica.
- Neumonía, hipoxemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Cambios neurológicos.
- Mucositis (no come, diarrea, deshidratación).
- Infección asociada al catéter.
- Insuficiencia hepática: transaminasas > 5 veces el valor normal.
- Insuficiencia renal: depuración creatinina < 30 cc/min).

Todos los pacientes de alto riesgo deben recibir tratamiento inmediato de forma empírica intrahospitalaria ³, el retraso en el inicio de tratamiento antibiótico se asocia a un aumento de la mortalidad que puede alcanzar hasta el 70% ²⁵.

Tratamiento

Una vez confirmado el diagnóstico, se debe definir el tipo de

antibiótico a emplear con base en los gérmenes más frecuentes en el país.

En la tabla 2 se enumeran los gérmenes implicados con mayor frecuencia según la revista colombiana de cancerología ¹ para el 2014; estos datos son similares a los reportados en la IDSA (Infectious Diseases Society of America).

Para elegir el tratamiento antibiótico se debe tener en cuenta el riesgo del paciente, esquemas antibióticos previos, el aislamiento microbiológico, los antecedentes de alergias a medicamentos ^{26,27}.

En pacientes de alto riesgo que requieran hospitalización para terapia antibiótica empírica endovenosa, se recomienda iniciar monoterapia con (IA) ^{3,28}:

- Betalactámico antipseudomona como: cefepime, piperacilina-Tazobactam.
- Carbapenémico: meropenem o inmipemen - cilastatina.
- Otras opciones: aminoglucósido, quinolonas y/o vancomicina (IIB).

En un estudio prospectivo, aleatorizado, publicado en 2016 se comparó Piperacilina-Tazobactam con meropenem en adolescentes con tumores hematológicos como antibiótico empírico en neutropenia febril mostrando igual eficacia y seguridad para ambos grupos de antibióticos con menor resistencia bacteriana en el grupo de piperacilina tazobactam, considerando un mayor beneficio para el paciente ²⁹.

La vancomicina no debe ser añadido a la terapia empírica inicial de rutina para el manejo de estos pacientes. (AI) Se han descrito indicaciones precisas para el inicio de vancomicina ³:

- Sospecha de infección relacionada con dispositivos de acceso vascular.
- Infecciones de tejidos blandos.
- Neumonía.
- Inestabilidad hemodinámica.

Según el tipo de germen, los pacientes se benefician del inicio temprano de tratamiento guiado según el aislamiento ^{3,30}:

- SAMR (estafilococo aureus meticilino resistente): vancomicina.
- ERV (enterococo resistente a vancomicina): linezolid o daptomicina.
- KPC (Klebsiella productora de carbapenemasa): colisitina-polimixina o tigeciclina.

En pacientes con sospecha o infección probada por gérmenes gram positivos, el Linezolid ha demostrado similar eficacia a la vancomicina, sin embargo se ha evidenciado un mayor tiempo en lograr la mejoría del conteo de neutrófilos en pacientes tra-

tados con Linezolid, aunque la eficacia en cuanto erradicación microbiológica al igual que la mortalidad y la tasa global de efectos adversos es similar para ambos antimicrobianos ³¹. En cuanto a lesión renal relacionada a medicamentos, fue menor en paciente tratados con Linezolid ³¹.

Pacientes alérgicos a penicilinas, con sensibilidad de tipo inmediata (broncoespasmo, urticaria), deben recibir esquemas alternos (AII) ^{3,32}:

- Ciprofloxacina y Clindamicina
- Aztreonam y Vancomicina

Se estima que cerca de un 10% de la población general tiene alergia a la penicilina y de estos hasta un 10% presentan reacción cruzada con cefalosporinas, razón por la cual se deben tener en cuenta esquemas alternos ^{33,34}.

Pacientes que reciban de forma ambulatoria fluoroquinolonas como profilaxis, no deben recibir terapia empírica con este tipo de antibióticos (AIII) ³.

Por otra parte, existen indicaciones claras para adicionar antifúngicos al manejo ^{1,3}:

- Pacientes con fiebre recurrente o persistente luego de 4-7 días del inicio de terapia antibiótica adecuada.
- Pacientes de alto riesgo y con inestabilidad hemodinámica.
- Pacientes estables, pero con evidencia clínica o con TAC de tórax o senos paranasales sugestivo de infección por hongos, serologías positivas para enfermedad fúngica invasiva, crecimiento de *Candida* o *Aspergillus* en cultivos.

Aunque se dispone de nuevos fármacos antifúngicos, la tasa de mortalidad de la infección fúngica invasiva a las 12 semanas se mantiene entre 29% ³⁵ y 47,8% ³⁶ en aspergilosis invasiva (IA) y entre 29,6% ³⁷ y 40% ³⁸ Candidiasis invasiva.

Para evitar la aparición de infección fúngica invasiva en pacientes neutropénicos, se han desarrollado tres enfoques, que a menudo se combinan: profilaxis anti fúngica, terapia anti fúngica empírica y enfoques antimicóticos preventivos ³⁹.

Estudios que comparan terapia anti fúngica empírica (paciente que presentan fiebre persistente o recurrente) con terapia preventiva (diagnóstico clínico, imagenológico o galactomano positivo) mostraron mayor incidencia de enfermedad fúngica invasiva sin aumento de la mortalidad y menores costos de medicamentos antifúngicos en quienes se les dio tratamiento preventivo ³⁹.

Inicialmente se consideraba voriconazol como una terapia empírica alternativa igual de efectiva a Anfotericina B y con menores efectos adversos dados por reacciones a la infusión y nefrotoxicidad ⁴⁰, sin embargo estudios posteriores encontraron a la anfotericina B liposomal significativamente más efectiva que el voriconazol en el tratamiento empírico de infecciones fúngicas en paciente con neutropenia febril por cáncer, sin embargo como tratamiento profiláctico en paciente con trasplante de células madre no se encontró diferencias entre estos dos medicamentos ⁴¹.

Una vez se ha iniciado tratamiento antibiótico, se debe considerar modificar dicha terapia, si se cumple alguno de los siguientes criterios ^{1,3}:

- Guiado según datos clínicos y microbiológicos (AII).
- Suspender vancomicina u otro cubrimiento para Gram positivos si luego de 48 horas no se ha aislado o no hay evidencia de infección por estos gérmenes (AII).
- Paciente quienes persistan hemodinámicamente inestables se debe ampliar el cubrimiento antimicrobiano a anaerobios e incluso hongos.
- Si el paciente sigue febril, pero su condición es estable, no hay razón para modificar la antibiótico terapia a menos que haya identificación de un germen no cubierto (AI).

Tabla 2.

MICROBIOLOGIA DE LOS EPISODIOS DE NEUTROPENIA FEBRIL

Cocos Gram Positivos	Bacilos Gram Negativos
Staphylococcus coagulasa negativos Staphylococcus aureus 25%meticilinoresistentes Enterococcus spp. < 2% vancomicina resistentes Streptococcus pneumoniae, S. Viridans y S. Pyogenes < 2% de cada uno	Echerichia coli 8% BLEE Klebsiella pneumoniae 34% BLEE Enterobacter Pseudomona aeruginosa < 10% de todos los bacilos Gram negativos 50% mutiresistentes 7 Stenotrophomonas maltophilia

Tomada de: Quevedo, R., Rodriguez, E.,laboratorio Instituto Nacional de Cancerología 2010.

BLEE: Beta lactamasa de espectro extendido

En cuanto manejo antiviral, hay indicaciones claras con nivel de evidencia (I-A) 3 para el inicio de Aciclovir en pacientes con neutropenia febril, como es el caso de pacientes seropositivos para herpes virus que van a trasplante alogénico de células madre o a inducción de quimioterapia para leucemia, para los demás el tratamiento se indica solo cuando hay evidencia clínica o por laboratorio de infección viral activa con un grado de recomendación (III-C) ³.

De forma preventiva, el uso de antivirales se recomienda en pacientes que van a ser llevados a trasplante alogénico de células madre, ya que en estos pacientes se ha evidenciado una relación entre mortalidad temprana y este tipo de infecciones posterior al procedimiento, y el uso de inhibidores de neuraminidasa mostro reducción en la progresión a neumonía y en reducción de la mortalidad ⁴¹.

Biomarcadores

La existencia de múltiples marcadores tanto de inflamación como de hipoperfusión en pacientes con sepsis y su comportamiento es ampliamente conocido, así mismo estos biomarcadores han sido estudiados también en pacientes con neutropenia febril, tanto para predecir complicaciones o incluso cursos más leves de la enfermedad.

Según una revisión de la revista colombiana de infectología (infectio) la procalcitonina en pacientes adultos sería un predictor adecuado de bacteriemia en pacientes con neutropenia febril, sin embargo su utilidad aun es incierta dado que no hay un punto de corte único en cuanto a los pacientes que tienen mayor riesgo de complicaciones y peor pronóstico en comparación con niveles normales, sumado a esto, el manejo antibiótico no se vería modificado por los valores de este marcador sérico ^{18,42}.

Adicionalmente existen estudios de marcadores como: Proteína C reactiva (PCR), Interleuquina 6 (IL-6) y Procalcitonina (PCT) en los que se ha encontrado que niveles de PCT < 4 ng/mL, IL-6 < 50 pg/mL indican, con un alto valor predictivo negativo (91-100%) baja posibilidad de complicaciones, incluso como un marcador adecuado para limitar el uso de antibiótico ^{43,44} por lo

que se considera podría ser una herramienta útil tanto diagnóstica como pronóstica, aunque la evidencia no es del todo concluyente y aún no se recomienda su uso de forma sistemática ⁴⁵.

Por otra parte, se han estudiado biomarcadores para la identificación de infecciones micóticas como el galactomanano y el 1,3 beta D glucano. El galactomanano tiene un alto índice de falsos positivos que pueden estar dados por reacción cruzada con antibióticos como amoxicilina y piperacilina tazobactam ^{27,29}, con penicillium, histoplasma, blastomices ⁴⁶, líquidos endovenosos que contengan gluconato de sodio incluido el plasmalyte, fuentes dietarias que contengan galactomanano, neumonía aspirativa, enfermedades hepáticas autoinmunes ⁴⁷ y falsos negativos pueden estar dados por tratamiento antifúngico o la presencia de anticuerpos para Aspergillus ⁴⁸. Debido a la alta tasa de falsos positivos, algunos expertos han sugerido considerar una prueba positiva con dos ensayos consecutivos positivos. Así mismo existen factores que se asocian a la presentación de falsos positivos con beta D glucano entre los que se encuentran la diálisis con membranas de celulosa, uso concomitante de amoxicilina clavulanato, bacteriemia por varios gram positivos especialmente el Streptococcus pneumoniae, albumina, factores de coagulación, fracciones de proteína plasmática y algunos detergentes ^{49,50}.

Conclusión

La neutropenia febril es una patología relativamente frecuente en pacientes inmuno suprimidos, especialmente pacientes con neoplasias en tratamiento con quimioterapia, tiene una alta morbilidad y mortalidad si no se diagnostica y se trata a tiempo. Cuando se realiza el abordaje inicial es importante la identificación del foco infeccioso y la estratificación del riesgo. Existen esquemas antibióticos claramente establecidos para manejo empírico y de acuerdo al aislamiento microbiológico, así como indicaciones claras para el inicio de antifúngicos y antivirales. Diferentes biomarcadores están en estudio, pero la evidencia aún no es concluyente para recomendar su uso de forma rutinaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Cuervo-Maldonado SI, Bermúdez CD, Enciso L, et al.** Guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en pacientes oncológicos mayores de 15 años ~ con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo, Rev Colomb Cancerol. 2014; 18(4):186-196.
2. **Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA.** Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America, Clinical Infectious Diseases 2011; 52.
3. **Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al.** Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis. 2011; 52:e56.
4. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). http://evs.nci.nih.gov/ez/urosario.edu.co/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
5. **White L, Ybarra M.** Neutropenic Fever. Emerg Med Clin N Am. 2014; 32:549-561.
6. **McCurdy MT, Tsuyoshi M, Perkins J.** Oncologic emergencies, part II: neutropenic fever, tumor lysis syndrome, and hypercalcemia of malignancy. EB Medicine. 2010; 12(3):1-24.
7. **Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al.** Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Intern Med. 1966;64:328-40.
8. **Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, et al.** Consensus: Rational approach towards the patient with cancer, fever and neutropenia. Rev Chilena Infectol 2005; 22 Suppl 2:S79.
9. **Link H, Böhme 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:S105.
10. **Jun HX, Zhixiang S, Chun W, et al.** Clinical guidelines for the management of cancer patients with neutropenia and unexplained fever. Int J Antimicrob Agents. 2005; 26 Suppl 2:S128.
11. **White L, Ybarra M.** Neutropenic Fever, Emerg Med Clin N Am. 2014;32: 549–561
12. **Klastersky J.** Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. Clin Infect Dis 2004; 39 (Suppl 1):S32-7.
13. **Pizzo PA.** Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. N Engl J Med. 1993;328:1323.
14. **Yadegarynia D, Tarrand J, Raad I, et al.** Current spectrum of bacterial infections in patients with cancer. Clin Infect Dis. 2003; 37:1144-5.
15. **Viscoli C, Varnier O, Machetti M.** Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. Clin Infect Dis. 2005; 40 Suppl 4:S240-5.
16. **Syed Ahsan Rizvi, M. Rizwan Sohail.** Neutropenic Fever. Hospital Medicine Clinics. 2014 3(2) e218-e234
17. **Bertuch AA, Srother D.** Fever in children with chemotherapy induced neutropenia. Waltham (MA): Up to Date; 2007

18. **Bonilla DA, Cuervo SI.** Utilidad de la procalcitonina en pacientes adultos con neoplasias hematológicas y neutropenia febril posquimioterapia. Estado del arte, Infectio. 2012;16(4):223-229.
19. **Lee A, Mirrett S, Reller LB, et al.** Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed?. *J Clin Microbiol.* 2007;45:3546-8.
20. **Cockerill FR, Wilson JW, Vetter EA, et al.** Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1724-30.
21. **Innes H, Lei Lim Sh, Hall A.** Management of febrile neutropenia in solid tumours and lymphomas using the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index: feasibility and safety in routine clinical practice, *Support Care Cancer.* 2008;16:485-491.
22. **Klastersky J, Paesmans M.** The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index score: 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer.* 2013;21(5):1487-95. doi: 10.1007/s00520-013-1758-y.
23. **Fernández-Mosteirín N, Salvador-Osuna C, Gimeno Lozano JJ, Marco Lamata ML.** Incidence of febrile episodes in patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *An Med Interna.* 2005; 22(5):213-6.
24. **de Souza Viana L, Serufo JC, da Costa Rocha MO, Costa RN, Duarte RC.** Performance of a modified MASCC index score for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer.* 2008; 16(7):841-6. Epub 2007 Oct 25.
25. **Schimpff S, Satterlee W, Young VM, et al.** Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med.* 1971; 284:1061.
26. **Yahav D, Paul M, Fraser A, et al.** Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007; 7:338-48.
27. **Mehta S, Johnson J, Venezia R, et al.** Emergence of Linezolid resistant enterococci in a neutropenic patient. *J Hosp Infect.* 2006; 62:125-7.
28. **Paul M, Yahav D, Bivas A, Fraser A, Leibovici L.** Antipseudomonal beta-lactams for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia: comparison of beta-lactams. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 10(11). CD005197. doi: 10.1002/14651858.CD005197.pub3.
29. **Sano H, Kobayashi R, Suzuki D, Hori D, Kishimoto K, Kobayashi K.** A prospective randomized trial comparing piperacillin/tazobactam with meropenem as empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic children and adolescents with hematologic and malignant disorders. *Pediatr Blood Cancer.* 2016. doi: 10.1002/pbc.26360.
30. **Mikulska M, Furfaro E, Del BV, Raiola AM, Ratto S, Baciagalupo A, et al.** Piperacillin/tazobactam (Tazocin™) seems to be no longer responsible for false-positive results of the galactomannan assay. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67:1746-1748. [PubMed: 22499998].
31. **Jaksic B, Martinelli G, Perez-Oteyza J, Hartman CS.** Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2006;42(5):597-607.
32. **McCullough BJ, Wiggins LE, Richards A, Klinker K, Hiemenz JW, Wingard JR.** Aztreonam for febrile neutropenia in patients with beta lactam allergy. *Transpl Infect Dis.* 2014;16(1):145-52. doi: 10.1111/tid.12148.
33. **Beeley L.** Allergy to penicillin. *Br Med J.* 1984; 288(51):1-512 ensitivity to penicillins and cephalosporins in neutropenic patients with fever. *J Infect.* 1987;15(3):279-80.
34. **Nivoix Y, Velten M, Letscher-Bru V, et al.** Factors associated with overall and attributable mortality in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2008; 47: 1176-1184.
35. **Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF et al.** Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2007; 45: 883-893.
36. **Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA et al.** Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet.* 2007; 369: 1519-1527.
37. **Secmeer G, Devrim I, Kara A, Ceyhan M, Cengiz B, Kutluk T, et al.** Role of procalcitonin and CRP in differentiating a stable from a deteriorating clinical course in pediatric febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29(2):107-11
38. **Cordonnier C, Pautas C, Maury S, Vekhoff A, Farhat H, Suarez F.** Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2009 Apr 15;48(8):1042-51
39. **Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, et al.** Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med.* 2002;346(4):225-34.
40. **Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF et al.** Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002; 347: 408-415.
41. **Nichols WG, Guthrie KA, Corey L, Boeckh M.** Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factor, mortality, and the effect of antiviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2004;39(9):1300-6.
42. **Persson L, Söderquist B, Engvall P, Vikerfors T, et al.** Assessment of systemic inflammation markers to differentiate a stable from a deteriorating clinical course in patients with febrile neutropenia. *Eur J Haematol.* 2005;74(4):297-303.
43. **Sakr Y, Sponholz C, Tuche F, Brunkhorst F, Reinhart K.** The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: review of the literatura. *Infection.*
44. **Cooke RP, Schofield KP, Ganguli LA.** *Hypers.* 2008; 36(5):396-407.
45. **Cervetti L, Vallard A, Le Moulec S, Espenel S, Falk AT, et al.** Prognosis prediction of febrile neutropenia by MASCC score: A retrospective study. *Bull Cancer.* 2016;103(6):561-70. doi: 10.1016/j.bulcan.2016.03.008.
46. **Gerlinger MP, Rousselot P, Rigaudeau S, Billon C, Touratier S, Castaigne S, et al.** False positive galactomannan Platelia due to piperacillin-tazobactam. *Med Mal Infect.* 2012; 42:10–14. [PubMed: 22153703].
47. **Cummings JR, Jamison GR, Boudreaux JW, Howles MJ, Walsh TJ, Hayden RT.** Cross-reactivity of non-Aspergillus fungal species in the Aspergillus galactomannan enzyme immunoassay. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007; 59:113–115. [PubMed: 17662550].
48. **Marr KA, Laverdiere M, Gugel A, Leisenring W.** Antifungal therapy decreases sensitivity of the Aspergillus galactomannan enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis.* 2005; 40:1762-1769.
49. **Tomita Y, Sugimoto M, Kawano O, Kohrogi H.** High incidence of false-positive Aspergillus galactomannan test results in patients with aspiration pneumonia. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57:935-936. [PubMed: 19470024].
50. **Have novel serum markers supplanted tissue diagnosis for invasive fungal infections in acute leukemia and transplantation?. Best Pract Res Clin Haematol** 2012;25(4):487.