

Expertos Invitados

● INFECCIONES BACTERIANAS Y MICOTICAS EN PACIENTES CON CANCER TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA



Columnista Experto de SIIC
Dr. Sandro Vento

Associate Professor of Infectious Diseases, Section of Infectious Diseases, Verona, Italia

Introducción

La quimioterapia citotóxica ejerce efectos potentes tanto sobre la inmunidad celular como sobre la humoral y daña los mecanismos de defensa del huésped, lo que provoca que los pacientes con cáncer sean más susceptibles a casi cualquier tipo de infección. Los regímenes citotóxicos empleados para el tratamiento de linfomas y de tumores sólidos de mama, pulmón, de células germinales o el cáncer del aparato genitourinario se emplean con mayor frecuencia en forma cíclica y durante semanas a meses.¹ El tipo de terapia citotóxica y el número de dosis administradas influyen en el riesgo de infecciones, el cual es particularmente elevado cuando el paciente se vuelve neutropénico.^{2,3} En 2003, revisamos el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de infecciones micóticas y bacterianas,⁴ por lejos las infecciones más frecuentemente halladas en los pacientes con cáncer. Aquí reevaluamos el tema e incluimos los adelantos más recientes. La aparición de fiebre con neutropenia es la primera manifestación de una infección bacteriana con riesgo potencial de poner en peligro la vida del paciente. La internación rápida de aquellos casos que presentan estas características y el inicio de terapéutica empírica intravenosa son las intervenciones estándar, aunque en más del 50% de los casos no se detecta una fuente infecciosa.⁵ El recuento de neutrófilos por debajo de $0.5 \times 10^9/l$ durante más de 10 días es, en la actualidad, considerado como un umbral general para la presencia de infecciones más frecuentes y graves, pero la definición de los criterios para la fiebre relacionada con la infección es de fundamental importancia para evitar el empleo inapropiado de agentes antimicrobianos. Numerosos estudios sugirieron que los pacientes con cáncer que presentan fiebre y neutropenia pueden dividirse en grupos de bajo y de alto riesgo.⁶⁻⁹ Se propuso una clasificación posterior basada en la enfermedad de base.¹⁰ Los pacientes con leucemia y con linfomas en estadios III o IV deberían considerarse con riesgo más elevado que aquellos que presentan tumores sólidos y linfomas en estadio I o II.

Etiología

Entre la década de 1960 y principios de la de 1980 los bacilos aeróbicos gramnegativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. y *Pseudomonas aeruginosa*) fueron los agentes causantes predominantes de las infecciones bacterianas, y *Pseudomonas aeruginosa* fue el aislamiento principal en todos los centros.¹¹ A mediados de la década de 1980 se pudo apreciar un incremento sostenido de infecciones por bacterias grampositivas, lo que provocó que entre el 60% y el 70% de las bacteriemias provocadas por un solo microorganismo fueran causadas por cocos grampositivos (principalmente estafilococos coagulasa negativos, *Streptococcus viridans* y *Staphylococcus aureus*).¹² Sin embargo, en los últimos años, las bacteriemias por gérmenes gramnegativos están

nuevamente en aumento.^{13,14} El aislamiento actual de bacterias grampositivas incluye *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa negativos, *Enterococcus* spp. y *Streptococcus viridans*. Entre los enterococos, *E. faecium* sobrepasó a *E. faecalis* como el organismo principal, y las bacterias resistentes a la vancomicina se han visto involucradas en brotes o epidemias,^{15,16} con una tasa de mortalidad superior al 70%. La incidencia de infecciones micóticas invasivas se incrementó de manera considerable en los últimos 30 años,^{17,18} y hasta el 50% de los pacientes con neoplasias hematológicas tienen signos o indicios de dichas infecciones durante la realización de la autopsia.^{19,20} Aunque la mayoría de las infecciones por levaduras se deben a *Candida albicans*, el aislamiento de otras especies como *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* y *Candida parapsilosis* se halla en aumento. *Candida krusei* es un patógeno importante, casi con exclusividad en aquellos centros en donde el fluconazol se utilizó de forma amplia como agente profiláctico.²¹ La aspergilosis es por lo general provocada por *Aspergillus fumigatus* o *A. flavus* y se adquiere, de manera invariable, a través del aparato respiratorio; las infecciones pueden provenir de la colonización de los equipos de aire acondicionado o los sitios en construcción²² o pueden originarse de los conidios que colonizan el tracto respiratorio, en especial en pacientes fumadores o con compromiso de las vías aéreas.²³ La manifestación clínica más frecuente de la aspergilosis es la neumonía. Los hongos emergentes que en raras oportunidades son responsables de infecciones sistémicas incluyen las especies de los géneros *Fusarium*, *Cryptococcus*, *Trichosporon*, *Rhizopus* y *Rhizomucor*. Debe destacarse que, recientemente, se informó un incremento en la incidencia de zygomicosis (infecciones por *Rhizopus* y *Rhizomucor*) en pacientes con leucemia que reciben profilaxis con voriconazol para las infecciones micóticas.²⁴

Diagnóstico

Es fundamental no comenzar el tratamiento antibiótico sin haber realizado hemocultivos, al menos uno de los cuales debe obtenerse a partir de una venopuntura percutánea. No resulta de utilidad obtener más de dos hemocultivos de 15 ml, pero en los adultos se debe cultivar un volumen total de sangre adecuado (al menos 20 ml) para aumentar al máximo las posibilidades de detectar una infección en el torrente sanguíneo. Es probable que los hemocultivos obtenidos a través de accesos venosos centrales estén contaminados (en especial con estafilococos coagulasa negativos), lo que provoca que la terapia antibiótica sea innecesaria o inadecuada.^{25,26} La remoción del dispositivo intravenoso y el cultivo de la punta del catéter fueron considerados durante mucho tiempo como el método de referencia para el diagnóstico de las infecciones de la sangre relacionadas con los catéteres; sin embargo, dicha remoción es un problema importante en pacientes con dispositivos intravenosos de larga permanencia. Más aun, un estudio prospectivo demostró que la mayoría de los episodios de sepsis en pacientes con estos dispositivos no son atribuibles al dispositivo en sí mismo.²⁷ Tres métodos pueden ayudar a la detección de las infecciones de la sangre debidas a estos dispositivos permanentes sin retirarlos: a) las muestras de sangre obtenidas a través del catéter en las que se observa desarrollo de organismos a una concentración de 5 a 10 veces mayor al mismo agente en comparación con una muestra de sangre obtenida simultáneamente de una vena periférica;²⁸ b) un único cultivo cuantitativo de una muestra obtenida a partir de un catéter en el que se aíslan más de 100 unidades formadoras de colonias por ml;²⁹ c) el empleo de una tinción con naranja de acridina de los leucocitos combinada con la tinción por el método de Gram de una muestra de sangre lisada y centrifugada proveniente del catéter.³⁰ El diagnóstico de infecciones micóticas es muy dificultoso debido a la falta de especificidad de los síntomas, la dificultad para el aislamiento de los hongos de las muestras, el frecuente requerimiento de procedimientos invasivos y los problemas en la diferenciación entre la colonización y los agentes causantes cuando los hongos se aíslan de una muestra clínica.³¹ Los hemocultivos con frecuencia fracasan para detectar las infecciones candidiásicas diseminadas,³² aunque el sistema por lisis y centrifugación y el *BacTec Alert* parecen detectar la candidemia de forma más temprana y con mayor frecuencia que los sistemas convencionales.³³ Se desarrollaron diversos métodos de detección antigénica por ELISA y parecen promisorios para el diagnóstico de infecciones micóticas sistémicas provocadas por *Cryptococcus neoformans* y *Aspergillus* spp. Sin embargo, no resulta claro si la antigenemia puede detectarse antes de la sospecha clínica de aspergilosis invasiva, ya que los resultados de los estudios de un grupo apoyan esta posibilidad,^{34,35} mientras que otro trabajo fracasó en confirmar la probabilidad de resultados positivos en las pruebas antes de que aparezcan signos clínicos o radiológicos sugestivos de aspergilosis invasiva.³⁶ Otras herramientas diagnósticas desarrolladas recientemente incluyen métodos bioquímicos y métodos por biología

molecular, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).^{37,38} Estos últimos métodos son todavía propensos a los errores y no son apropiados para el uso rutinario y generalizado.

Profilaxis

Debido a que la resistencia a los antibióticos permaneció estable en aquellos centros que no emplearon profilaxis con dichos agentes,³⁹ y a que su uso con fines profilácticos no reduce la mortalidad, su aplicación rutinaria debe evitarse. Todos los pacientes neutropénicos necesitan asistencia meticulosa de los métodos de barrera para reducir el riesgo de infecciones micóticas. Las medidas específicas que pueden proteger contra patógenos micóticos individuales incluyen las prácticas estrictas de higiene como el lavado de manos por parte de las visitas y del personal de salud,⁴⁰ evitar la realización de trabajos de construcción cerca de las salas donde los pacientes se hallan internados, la filtración eficiente del aire, la presión del aire más elevada en las habitaciones que en los pasillos, el buen sellado de las habitaciones y, para los pacientes ambulatorios, evitar el contacto con plantas, flores, vegetales crudos, pimienta, utilización de aspiradoras en el hogar, y lugares contaminados con desechos de animales. La adhesión a estos procedimientos simples es el primer paso crítico hacia la profilaxis efectiva. Aparte de estas medidas estándar de control de las infecciones, el tratamiento antifúngico empírico para los pacientes con cáncer y neutropenia prolongada y profunda (recuento absoluto de neutrófilos menor de $0.5 \times 10^9/l$ por más de 10 días) con fiebre persistente o recurrente a pesar del tratamiento con agentes antibacterianos de amplio espectro se convirtió en una forma estándar de terapéutica que se aplica tan pronto como sea posible, y para evitar una infección micótica invasiva secundaria asociada con la neutropenia prolongada o con un episodio posterior de neutropenia.⁴¹ La anfotericina B es considerada el tratamiento efectivo contra la cual otros compuestos deben ser probados en este contexto.^{42,43} Diversos ensayos posteriores y controvertidos compararon otras drogas con anfotericina B. Estos estudios demostraron menor toxicidad relacionada con la infusión y menor cantidad de infecciones micóticas invasivas nuevas en el grupo tratado con anfotericina B liposomal (1-3 mg/kg/día),^{44,45} y una eficacia equivalente para el itraconazol empleado por vía intravenosa durante 6 a 14 días, seguido por la formulación por vía oral⁴⁶ y por el fluconazol intravenoso en dosis de 400 mg diarios.⁴⁷ Sin embargo, es probable que los efectos tóxicos sean la clave para la diferencia en la eficacia entre la anfotericina B convencional y la liposomal; el fluconazol no es activo frente a infecciones por mohos (es decir, *Aspergillus*) y, en consecuencia, su uso podría ser inapropiado en pacientes de alto riesgo. Los autores de un ensayo reciente, de gran tamaño (más de 800 pacientes), de diseño abierto y aleatorizado, estratificado por el riesgo de infección micótica, concluyeron que el triazol de segunda generación voriconazol tuvo tasas de éxito comparables (sobre la base de los criterios de valoración compuestos) a las de la anfotericina B liposomal para la terapéutica antimicótica empírica con una menor documentación de infecciones fúngicas nuevas y menor nefrotoxicidad, aunque se lo vinculó con episodios más frecuentes de trastornos visuales transitorios y de alucinaciones.⁴⁸ Se puede realizar profilaxis efectiva de las infecciones provocadas por *Candida* spp. con el empleo de fluconazol (400 mg una vez al día⁴⁹ o con 200 mg en el mismo intervalo)⁵⁰ o con ciclodextrina de itraconazol (2.5 mg/kg dos veces diarias por vía oral).⁵¹ Un problema potencial de la profilaxis con antimicóticos triazólicos puede ser la selección de cepas de *Candida* resistentes a los azoles, ya que en una encuesta europea de considerable magnitud la profilaxis antifúngica con fluconazol en pacientes con neoplasias hematológicas se asoció de manera significativa con infecciones por especies de *Candida* no albicans, y en un estudio más reciente realizado en Houston se obtuvieron las mismas conclusiones.⁵³ En un trabajo en Seattle realizado sobre un gran número de pacientes que recibieron profilaxis con fluconazol luego del trasplante de médula ósea se observó, sin embargo, baja incidencia de candidemia nueva y baja mortalidad atribuible a dicha infección a pesar de la colonización frecuente con especies de *Candida* resistentes a fluconazol.⁵⁴ Si estos resultados pudiesen trasladarse también a los pacientes con cáncer, el problema de la resistencia a los azoles sería menos preocupante. Para finalizar, es importante considerar las equinocandinas, activas contra la pared celular y rápidamente fungicidas contra la mayoría de las especies de *Candida* y fungistática contra muchas especies de *Aspergillus*⁵⁵ (desafortunadamente, su actividad contra *Fusarium* es limitada y son prácticamente inactivas contra *Cryptococcus neoformans*). La caspofungina es la única equinocandina actualmente disponible para su comercialización y aprobada para el tratamiento de la aspergilosis refractaria y para los pacientes con intolerancia a las formulaciones de anfotericina B; se administra por vía parenteral una vez al día y parece tener toxicidad hepática limitada y menor

toxicidad relacionada con su infusión. En un ensayo reciente, a doble ciego y aleatorizado, sobre la terapéutica antimicótica empírica para los pacientes con neutropenia febril persistente, la caspofungina fue tan efectiva como la anfotericina B liposomal.⁵⁶

Tratamiento

Los aminoglucósidos y las penicilinas antiseudomónicas fueron la terapéutica estándar para la neutropenia febril hace 30 años. En la década siguiente, se probaron y utilizaron numerosos aminoglucósidos (gentamicina, amikacina, tobramicina, metilmicina), penicilinas antiseudomónicas (ticarcilina, piperacilina, mezocilina) y, con posterioridad, las combinaciones de betalactámicos con inhibidores de las betalactamasas (ticarcilina-ácido clavulánico, piperacilina-tazobactam). La principal desventaja de las terapias combinadas mencionadas más arriba fue la ototoxicidad y la nefrotoxicidad relacionadas con los aminoglucósidos, lo que hace que la observación cuidadosa del ajuste de la dosis y el análisis de sus niveles séricos sea obligatorio. En la década de 1980 y a principios de la de 1990 se dispuso de las cefalosporinas de tercera generación (ceftazidima, cefepima) y de los carbapenémicos (imipenem, meropenem), todos con potente actividad contra las bacterias aeróbicas gramnegativas (con inclusión de *Pseudomonas aeruginosa*, y con al menos alguna actividad contra muchas cepas de cocos grampositivos). La monoterapia con ceftazidima, ceftriaxona, cefepima o con un carbapenémico fue considerada adecuada, y todavía lo es.⁵⁷ Ya que la respuesta es mejor en los pacientes con infecciones documentadas por bacilos gramnegativos cuando se utiliza un aminoglucósido en combinación con ceftazidima,⁵⁸⁻⁶⁰ el concepto de una terapéutica con una "carga inicial" se ha establecido con el empleo de un aminoglucósido durante las primeras 72 horas de tratamiento, el cual se puede discontinuar si los cultivos iniciales son negativos para bacilos gramnegativos aerobios. Debería destacarse que, en contraste, la adición de un aminoglucósido no parece mejorar los resultados en presencia de una infección documentada por estos gérmenes cuando el antibiótico empleado es imipenem.⁵⁹ En conjunto, cefepima, imipenem-cilastatina y meropenem son superiores a la ceftazidima, debido a su excelente actividad frente a estreptococos viridans y neumococos; se halló que piperacilina-tazobactam es efectiva como monoterapia, en estudios europeos,^{61,62} pero su empleo fue menos estudiado. La ciprofloxacina nuevamente ha sido propuesta como una agente potencial para la monoterapia,⁶³ pero los datos hallados hasta el momento no apoyan su uso de manera contundente. Algunos trabajos sembraron dudas acerca de los regímenes antibióticos empleados en la actualidad, debido al incremento en la resistencia de los estreptococos viridans a la penicilina y a algunas cefalosporinas de segunda y de tercera generación, aunque la ticarcilina, piperacilina, cefepima y los carbapenémicos mantienen una actividad excelente contra la mayoría de las cepas. Además, existe un aumento en la resistencia de los bacilos gramnegativos aerobios a los antibióticos frecuentemente utilizados en los últimos 12 años; en particular, la resistencia de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* a las cefalosporinas de tercera generación varía entre el 9% y el 12%, al imipenem en 8%, a la ciprofloxacina en 13%, mientras que las especies de *Enterobacter* tienen tasas de resistencia de entre el 10% y el 21% a ceftazidima y a piperacilina-tazobactam.⁶⁴ En algunos centros, la resistencia de los bacilos gramnegativos a la ciprofloxacina es superior al 25%, en especial si este agente fue empleado como profilaxis. Debe remarcarse la importancia de la observación de los patrones de sensibilidad y resistencia en cada unidad, ya que se informó que la resistencia a la ceftazidima y a la amikacina entre las bacterias gramnegativas es superior al 20% en una unidad de oncología pediátrica de Malasia.¹³ Finalmente, los enterococos resistentes a vancomicina/ampicilina son extremadamente difíciles de tratar, y aunque no existe tratamiento que garantice el éxito, la linezolidina o el quinopristin/dalfoprostin pueden ser de utilidad. En general, es imposible desarrollar guías aplicables a escala internacional o aun nacional para la terapéutica antibiótica para los pacientes con fiebre relacionada con la quimioterapia, debido a que las frecuencias locales de los diversos patógenos varían y también porque los patrones de sensibilidad y de resistencia locales y regionales son diferentes. Más aun, tanto los patrones de infecciones como los de resistencia cambian con el tiempo. Se deben tener en cuenta y recordar dos aspectos muy importantes. El primero es que los cambios en los regímenes antibióticos no deberían realizarse durante los primeros cinco días de iniciado el tratamiento a menos que el estado clínico del paciente se deteriore considerablemente. Las observaciones de Etling y col., quienes hallaron que el tiempo promedio de respuesta de la neutropenia febril debida a infecciones bacterianas fue de 5 a 7 días luego de la instauración del tratamiento antibiótico, deben siempre estar presentes.⁶⁵ El segundo aspecto importante es la duración de la terapéutica; esto es

particularmente problemático ya que la mayoría de los pacientes con neutropenia febril, al comienzo no tienen, y no tendrán con posterioridad, documentación microbiológica de la infección, lo que hace imposible decidir la duración sobre la base de la esterilización de los cultivos o la presencia de un microorganismo específico. No puede ofrecerse un consejo definido, ya que las decisiones deben tomarse según cada caso en particular, y considerar el estado del paciente (estable o con deterioro), las características de las membranas mucosas y de la piel (intactas o no) y el proyecto de ciclos futuros o adicionales de quimioterapia o de procedimientos invasivos. El tratamiento de la candidemia no complicada comprende el empleo de un agente antimicótico efectivo durante al menos 14 días y hasta la recuperación de los neutrófilos;⁶⁶ el fluconazol (en dosis diarias intravenosas de 400 a 800 mg) es el tratamiento de elección, debido a su perfil favorable (es decir, elevada eficacia y baja toxicidad). Se recomienda la remoción de los accesos venosos centrales. Sin embargo, cuando el fluconazol es empleado como agente profiláctico, es probable que las infecciones que surjan sean causadas por especies de *Candida* resistente a este agente, y aun por aislamientos resistentes de *Candida albicans*. En consecuencia, en estos pacientes la anfotericina B es todavía el agente de elección. Las opciones para el tratamiento inicial de la aspergilosis invasiva son limitadas y por lo general se emplean dosis elevadas de desoxicolato de anfotericina B (1.0 a 1.5 mg/kg/d) o una formulación lipídica de anfotericina B (al menos 5 mg/kg/d). El itraconazol parenteral y la caspofungina están indicados para casos de aspergilosis refractaria, resistente o con intolerancia al tratamiento inicial con las formulaciones de anfotericina B.⁶⁷ El desoxicolato de anfotericina B es un pilar del tratamiento antimicótico, ya que las excepciones a su espectro de acción incluyen *Candida lusitanae*, unas pocas especies de *Aspergillus*, la mayoría de las especies de *Fusarium* y *Trichosporon beigeli*. De las dos formulaciones lipídicas más empleadas, la anfotericina B liposomal alcanza concentraciones plasmáticas⁶⁸ y en el sistema nervioso central⁶⁹ más elevadas que el complejo lipídico de anfotericina B y parece ser la menos nefrotóxica y la menos asociada con la toxicidad asociada con la infusión. Estudios futuros, con una estratificación del riesgo más refinada podrían verificar la aplicabilidad de regímenes simplificados de tratamiento para pacientes de bajo riesgo, con inclusión de la terapéutica secuencial por vía intravenosa a oral en pacientes internados o, incluso, en el ámbito ambulatorio. Dos estudios aleatorizados y prospectivos que muestran la eficacia y la seguridad de la administración de ciprofloxacina por vía oral más amoxicilina-clavulanato en comparación con agentes parenterales en pacientes adultos hospitalizados^{70,71} muestran la factibilidad de este abordaje, y las nuevas fluoroquinolonas (de última generación) con aumento de su actividad frente a bacterias grampositivas ofrecen la posibilidad teórica de regímenes por vía oral con un solo agente. Los autores no manifiestan conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chabner BA. Anticancer drugs. In: De Vita VT, Hellman S & Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology, 4th edn. Lippincott, Philadelphia, PA, 1996: 325-417.
2. Blay JY, Chauvin F, Le Cesne A, et al. Early lymphopenia after cytotoxic chemotherapy as a risk factor for febrile neutropenia. J Clin Oncol 1996; 14: 636-643.
3. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Intern Med 1966; 64: 328-340.
4. Vento S, Cainelli F. Infections in patients with cancer undergoing chemotherapy: aetiology, prevention and treatment. Lancet Oncology 2003; 4: 595-604.
5. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. N Engl J Med 1993; 328: 1323-1332.
6. Rubin MM, Hathorn JW, Pizzo PA. Controversies in the management of febrile neutropenic cancer patients. Cancer Invest 1988; 6: 167-184.
7. 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.
8. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. J Clin Oncol 1992; 10: 316-322.
9. Malik I, Abbas Z, Karim M. Randomised comparison of oral ofloxacin alone with combination of parenteral antibiotics in neutropenic febrile patients. Lancet 1992; 339: 1092-1096.
10. Petrilli AS, Cypriano M, Dantas LS, et al. Evaluation of ticarcillin/clavulanic acid versus ceftriaxone plus amikacin for fever and neutropenia in pediatric patients with leukemia and lymphoma. Braz J Infect Dis 2003; 7: 111-120.
11. Schimpff SC, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. N Engl J Med 1971; 204: 1061-1065.
12. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. Clin Infect Dis 1999; 29: 490-494.

13. Ariffin H, Navaratnam P, Lin HP. Surveillance study of bacteraemic episodes in febrile neutropenic children. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 237-240.
14. Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia: what is new *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 377-382.
15. Montecalvo MA, Horowitz H, Gedric C, et al. Outbreak of vancomycin-ampicillin and aminoglycoside-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in an adult oncology unit. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1363-1367.
16. Edmond MC, Ober JF, Weinbaum DL, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia: risk factors for infection. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1126-1133.
17. Groll AH, Shah PM, Mentzel C, Schneider M, Just-Nubling G, Huebner K. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect* 1996; 33: 23-32.
18. Denning DW, Evans EGV, Kibbler CC, et al. Guidelines for the investigation of invasive fungal infections in haematological malignancy and solid organ transplantation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 424-436.
19. Meunier-Carpentier F. Symposium on infectious complications of neoplastic disease (Part II). Chemoprophylaxis of fungal infections. *Am J Med* 1984; 76: 652-656.
20. Bodey G, Bueltmann B, Duguid W, et al. Fungal infections in cancer patients: an international autopsy survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 99-109.
21. Wingard JR. Infections due to resistant *Candida* species in patients with cancer who are receiving chemotherapy. *Clin Infect Dis* 1994; 19 (Suppl) : S49-S53.
22. Lentino LR, Rosenkranz MA, Michaels JA, Kurup VP, Rose HD, Rytel MW. Nosocomial aspergillosis. A retrospective review of airborne disease secondary to road construction and contaminated air conditioners. *Am J Epidemiol* 1992; 116: 430-437.
23. Verweij PE, Meis JFGM, Vandenhurk P, De Pauw BE, Hoogkamp-Korstanje JAA, Melchers WJG. Polymerase chain reaction as a diagnostic tool for invasive aspergillosis: evaluation in bronchoalveolar lavage fluid from low risk patients. *Serodiagn Immunother Infect Dis* 1994; 6: 203-209.
24. Kontoyiannis DP, Iionakis MS, Lewis RE, et al. Zygomycosis in the era of *Aspergillus*-active antifungal therapy in a tertiary care cancer center: a case-control observational study of 27 recent cases. *J Infect Dis* 2005; 191: 1350-1360.
25. DesJarden J, Falagas M, Ruthazer R, et al. Clinical utility of blood cultures drawn from indwelling central venous catheters in hospitalised patients with cancer. *Ann Intern Med* 1999; 131: 641-647.
26. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet* 1999; 354: 1071-1077.
27. Tacconelli E, Tumbarello M, Pittiruti M, et al. Central venous catheter-related sepsis in a cohort of 366 hospitalised patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 203-209.
28. Douard MC, Arlet G, Longuet P, et al. Diagnosis of venous access port-related infections. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1197-1202.
29. Douard MC, Arlet G, Leverger G, et al. Quantitative blood cultures for diagnosis and management of catheter-related sepsis in pediatric haematology and oncology patients. *Intensive Care Med* 1991; 17: 30-35.
30. Kite P, Dobbins BM, Wilcox MH, McMahon MJ. Rapid diagnosis of central-venous-catheter-related bloodstream infection without catheter removal. *Lancet* 1999; 354: 1504-1507.
31. Jensen HE, Salonen J, Ekfors TO. The use of immunohistochemistry to improve sensitivity and specificity in the diagnosis of systemic mycoses in patients with haematological malignancies. *J Pathol* 1997; 181: 100-105.
32. Rodriguez LJ, Rex JH, Anaissie EJ. Update on invasive candidiasis. *Adv Pharmacol* 1997; 37: 349-400.
33. Walsh TJ, Chanock SJ. Diagnosis of invasive fungal infections: advances in nonculture systems. *Curr Clin Top Infect Dis* 1998; 18: 101-153.
34. Maertens J, Verhaegen J, Demuyneck H, et al. Autopsy-controlled prospective evaluation of serial screening for circulating galactomannan by a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for haematological patients at risk for invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3223-3228.
35. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, et al. Screening for circulating galactomannan as a non-invasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood* 2001; 97: 1604-1610.
36. Ulusakarya A, Chachaty E, Vantelon JM, et al. Surveillance of *Aspergillus* galactomannan antigenemia for invasive aspergillosis by enzyme-linked immunosorbent assay in neutropenic patients treated for hematological malignancies. *Hematol J* 2000; 1: 111-116.
37. Einsele H, Hebart H, Roller G, et al. Detection and identification of fungal pathogens in blood by using molecular probes. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1353-1360.
38. Brenier-Pinchart MP, Pelloux H, Lebeau B, Pinel C, Ambroise-Thomas P, Grillot R. Towards a molecular diagnosis of invasive aspergillosis A review of the literature. *J Mycol Med* 1999; 9: 16-23.
39. Murphy M, Brown AE, Sepkowitz KA, Bernard EM, Kiehn TE, Armstrong D. Fluoroquinolone prophylaxis for the prevention of bacterial infections in patients with cancer: is it justified *Clin Infect Dis* 1997; 25: 346-347.
40. Strausbaugh LJ, Sewell DL, Ward TT, Pfaller MA, Heitzman T, Tjoelker R. High frequency of yeast carriage on hands of hospital personnel. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 2299-2300.
41. Nuzzi M, Spector N, Bueno AP, et al. Risk factors and attributable mortality associated with superinfections in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 575-579.
42. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982; 72: 101-111.
43. European Organisation for Research on Treatment of Cancer. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *Am J Med* 1989; 86: 668-672.
44. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, et al. A randomised comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1997; 98: 711-718.
45. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 764-771.
46. Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. *Ann Intern Med* 2001; 135: 412-422.

47. Winston DJ, Hathorn JW, Schuster MG, et al. A multicentre, randomised trial of fluconazole vs. amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med* 2000; 108: 282-289.
48. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, 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: 225-234.
49. Rotstein C, Bow EJ, Laverdiere M, et al. Randomized placebo-controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic cancer patients: benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 331-340.
50. MacMillan ML, Goodman JL, DeFor TE, Weisdorf DJ. Fluconazole to prevent yeast infections in bone marrow transplantation patients: a randomized trial of high versus reduced dose, and determination of the value of maintenance therapy. *Am J Med* 2002; 112: 369-379.
51. Menichetti F, Del Favero A, Martino P, et al. Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomised, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 250-255.
52. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, et al. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicentre surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1071-1079.
53. Bodey GP, Mardani M, Hanna HA, et al. The epidemiology of *Candida glabrata* and *Candida albicans* fungemia in immunocompromised patients with cancer. *Am J Med* 2002; 112: 380-385.
54. Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. *J Infect Dis* 2000; 181: 309-316.
55. Denning DW. Echinocandins and pneumocandins: a new antifungal class with a novel mode of action. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 611-614.
56. Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in persistently febrile neutropenic patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 1391-1402.
57. 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: 730-751.
58. 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.
59. Rolston KVI, Berkley P, Bodey GP, et al. A comparison of imipenem to ceftazidime with or without amikacin as empiric therapy in febrile neutropenic patients. *Arch Intern Med* 1992; 152: 283-291.
60. Leibovicz L, Paul M, Poznanski O, et al. Monotherapy versus -lactam-aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1127-1133.
61. Bohme A, Shah PM, Stille W, et al. Piperacillin/tazobactam versus cefepime as initial empirical antimicrobial therapy in febrile neutropenia patients: a prospective randomised pilot study. *Eur J Med Res* 1998; 3: 324-330.
62. 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: 1295-1301.
63. Giamarellou H, Bassaris HP, Petrikos G, et al. Monotherapy with intravenous followed by oral high-dose ciprofloxacin versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as initial empiric therapy for granulocytopenic patients with fever. *Antimicrobial Agents Chemother* 2000; 44: 3264-3271.
64. Jones RN. Contemporary antimicrobial susceptibility patterns of bacterial pathogens commonly associated with febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 495-502.
65. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston K, et al. Time to clinical response: an outcome of antibiotic therapy of febrile neutropenia with implication for quality and cost of care. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3699-3706.
66. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 662-678.
67. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 696-709.
68. Hiemenz JW, Walsh TJ. Lipid formulations of amphotericin B: recent progress and future directions. *Clin Infect Dis* 1996; 22 (Suppl 2): S133-S144.
69. Groll AH, Giri N, Petraitis V, et al. Comparative efficacy and distribution of lipid formulations of amphotericin B in experimental *Candida albicans* infection of the central nervous system. *J Infect Dis* 2000; 182: 274-282.
70. Freifeld AG, Marchigiani D, Walsh T, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 305-311.
71. Kern WV, Cometta A, de Bock R, et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 312-318.