

Protocolo

Tratamiento de la neutropenia febril de bajo riesgo

Hospital Donostia

28

**TRATAMIENTO DE LA
NEUTROPENIA FEBRIL
DE BAJO RIESGO**

ÍNDICE

Definición del riesgo en la neutropenia febril	5
Antibióticos en la neutropenia febril de bajo riesgo	7
Conclusiones	12
Propuesta terapéutica	13
Bibliografía	14

DEFINICIÓN DEL RIESGO EN LA NEUTROPEÑIA FEBRIL

Los pacientes con una neutropenia febril (NF) son un grupo heterogéneo en cuanto al pronóstico. Si pudiéramos encontrar variables que separasen claramente diversos grupos en cuanto al riesgo de complicaciones, podríamos plantearnos una aproximación diferente para cada uno de ellos tanto en términos de la pauta antibiótica como el tipo de seguimiento, con o sin ingreso, que deberían recibir. Las variables⁵ que pueden variar el pronóstico en la NF se exponen en la **tabla 1**.

Tabla 1. Factores asociados a bajo riesgo de complicaciones en la neutropenia febril
Neutrofilos >100 cells/mm ³ Monocitos >100 cells/mm ³ Rx tórax normal Función renal y hepática normales Duración de la neutropenia <7 días Resolución esperada de la neutropenia en <10 días Ausencia de infección del CVC Evidencia de recuperación medular precoz Neoplasia en remisión Pico febril <39,0 °C Ausencia de cambios neurológicos o mentales Sin apariencia de enfermedad Ausencia de dolor abdominal No complicaciones asociadas*

* Se consideran: shock, hipoxia, neumonía u otra infección de órgano profundo, vómitos o diarrea

En este sentido, se han publicado trabajos que intentan construir y validar posteriormente un modelo pronóstico, entre los que destacan el modelo pronóstico de Talcott¹ y el sistema de la Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)².

Talcott et al¹ propusieron que pacientes neutropénicos con una neoplasia controlada y sin patología asociada que desarrollaban fiebre fuera del hospital, podían tener un riesgo de complicaciones inferior al 5%. Este modelo se validó de forma prospectiva en EEUU y posteriormente se testó en una población de 30 pacientes con NF que tras 2 días en el hospital eran dados de alta para proseguir tratamiento ambulante. En este último estudio, se observaron un 13% de complicaciones serias y un 30% de los pacientes reingresaron, si bien la mitad de los reingresos se debió a fiebre prolongada que desapareció rápidamente tras el ingreso, y ningún paciente falleció.

Posteriormente, Klatersky et al², en un estudio auspiciado por la MASCC, que también firmaba el propio Talcott, propusieron un nuevo sistema de selección de pacientes de bajo riesgo. En este estudio multicéntrico e internacional se buscaron variables que influyeran en la aparición de complicaciones durante NF en pacientes mayores de 16 años y en tratamiento con quimioterapia. Reclutaron un total de 1.359 pacientes, y de los primeros 756 obtuvieron el sistema pronóstico que se ofrece en la **tabla 2**, que posteriormente fue validado en los 383 pacientes restantes.

Tabla 2. MASCC Risk index. Sistema de puntuación	
Característica	Peso
Severidad de la enfermedad: leve o ausente	5
No hipotensión	5
No EPOC	4
Tumor sólido o Hemopatía sin Infección Fúngica Invasiva	4
No deshidratación	3
Severidad de la enfermedad: moderada	3
Ambulante	3
Edad < 60 años*	2
Severidad de la enfermedad valorada de 1 a 9 según la pregunta al ingreso ¿Cómo de enfermo está el paciente?: Nada 1-2, Leve 3-4, Moderado 5, severo 6-7, moribundo 8-9.	
Máxima puntuación 26 , pues la severidad de la enfermedad no es acumulativa.	
* No aplicable a pacientes menores de 16 años	

Las **variables pronósticas** que demostraron poseer un peor pronóstico fueron la edad superior a 60 años, los antecedentes de EPOC, la presencia de hipotensión, el grado de afectación general durante el episodio febril, el estado de deshidratación y presentar un tumor sólido o una neoplasia hematológica con antecedentes de infección fungica invasiva, así como la condición de ingresado. Mediante un modelo estadístico, se le otorgó a cada variable una puntuación en función del peso pronóstico. Lógicamente, cuanto mayor puntuación presente un paciente, mejor pronóstico presentará el mismo en cuanto a complicaciones durante ese episodio de neutropenia febril. Se consideró como punto de corte para bajo riesgo 21 ó más puntos, por ofrecer una sensibilidad y valor predictivo positivo elevados, incluir una gran cantidad del total de enfermos y que eran clasificados de forma incorrecta en un muy bajo porcentaje. Se complicaron un 6% de los pacientes categorizados como bajo riesgo y un 39% de alto riesgo; fallecieron el 1% de las pacientes de bajo riesgo frente al 14% de los pacientes de alto riesgo. El 73% de todos los pacientes fueron categorizados como de bajo riesgo. Aplicando la regla de Talcott a los mismos enfermos, sólo el 29% se consideraron como bajo riesgo según este modelo. Con el modelo MASCC, el Valor Predictivo Positivo, la Sensibilidad y Especificidad fueron del 91%, 71% y 68%, respectivamente. Una comparación de la regla de Talcott y el índice MASCC se expone en la **tabla 3**.

Tabla 3. Comparación Talcott vs MASCC ⁷		
	Talcott	MASCC
Bajo Riesgo	26%	63%
VPP	9%	91%
VPN	23%	36%
Especificidad	90%	68%
Sensibilidad	30%	71%
Error de clasificación	59%	30%
Muerte en Bajo Riesgo	3%	1,6%

En el último consenso de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) de 2002 se propone este sistema como válido para categorizar el riesgo de complicaciones en la neutropenia febril y se ofrece la posibilidad de ofertar a estos pacientes un tratamiento antibiótico oral⁵. Posteriormente, este sistema ha sido validado en varias ocasiones en otros trabajos^{3,4}, si bien el Valor Predictivo Positivo fue del 90% y la sensibilidad del 78%, y los mismos autores comentan que, si bien es una herramienta muy útil para categorizar el riesgo de complicaciones, se podría mejorar añadiendo al modelo la duración estimada de la neutropenia⁴, que en el trabajo original fue valorada y no resultó como predictora del riesgo.

Se han publicado recientemente trabajos novedosos en la aproximación al tratamiento de la NF. Así, un grupo holandés⁶ propone posponer el tratamiento antibiótico en la neutropenia febril según los hallazgos clínicos y el nivel de Interleukina-8. En 196 episodios de neutropenia febril, aquellos pacientes con IL-8 baja, sin signos de infección local o de sepsis (TAS>90 mmHg, FC<100, FR<20) que mantenían esta condición a las 24 horas, eran dados de alta tras 12 horas sin fiebre sin ningún tratamiento antibiótico (a excepción de un caso que, según el protocolo, recibe amoxicilina-clavulánico oral por mucositis). 36 pacientes se manejaron sin tratamiento antibiótico (18% del total), sin que se observaran bacteriemias, ni fiebre persistente ni recurrente hasta el 8º día del estudio. Los días de fiebre, antibióticos, neutropenia e ingreso fueron menores en este grupo de pacientes, así como el coste total del estudio y tratamiento.

ANTIBIÓTICOS EN LA NEUTROPENIA FEBRIL DE BAJO RIESGO

El protocolo actual del nuestro servicio⁸ para la neutropenia febril está basado en la **monoterapia** con cefepime, meropenem o piperacilina-tazobactam, si bien son los dos primeros los más utilizados con diferencia. La **duoterapia** con amikacina se indica cuando se nos informa de la presencia de un germen gram negativo o si en el mes anterior el paciente recibió betalactámicos. En caso de **afectación severa** asociamos amikacina junto a un glucopéptido. Tras los trabajos que recomendaban una restricción en el uso de estos últimos fármacos, sólo iniciamos la antibioterapia con un **glucopéptido** cuando observamos una mucositis severa o existe clínica de infección de un catéter venoso central. La antibioterapia para pacientes **alérgicos a penicilinas** se completa con aztreonam, amikacina y un glucopéptido. Efectuamos, como tradicionalmente, la **reevaluación** al quinto día de tratamiento y proponemos la **suspensión** del mismo tras siete días si el paciente está afebril y ha se ha recuperado de la neutropenia o si aunque no lo haya hecho no presenta focalidad infecciosa, está afebril y sin mucositis. Por protocolo, no ofertamos al paciente un tratamiento antibiótico oral en el contexto de la neutropenia febril.

La IDSA⁵ propuso en su última publicación sobre la neutropenia febril categorizar el riesgo de la neutropenia febril según el riesgo de que ésta se complejase. Para percibir el riesgo de una paciente a padecer una complicación propuso el ya mencionado índice MASCC. Tras esta publicación, y también antes de ella, se habían publicado trabajos que enfocaban la antibioterapia en función de diversas variables en la presentación del episodio febril, y que proponían con diversos criterios de selección de bajo riesgo un tratamiento antibiótico que podríamos considerar tradicional y compararlo a un tratamiento antibiótico oral. Algunos trabajos efectuaban todo el estudio con el paciente ingresado, otros con el paciente completamente ambulante y algunos de ellos con un periodo hospitalario de vigilancia inicial para completar el ciclo antibiótico de manera ambulante. Algunos de estos trabajos se exponen en la **tabla 4**.

Tabla 4. Tratamiento antibiótico oral en la neutropenia febril.

Ref	N	Edad	Hematológicos (%)	Tratamiento	Neu<500 (días)	Defervescencia (días)	Éxito (%)	RIP (%)	Comentarios
9	55	62	22	Moxifloxacino 400 /po/d	4	2	91	0	Más fallos si neutrófilos <100
10	116	42	15	Amox-clav 500/ 8h + Cipro 750/8h	3,4	2	71	0	Más fallos por intolerancia oral en tto oral y por cambio de AB en tto ev
11	116	41	29	Ceftazidima 2g/ev/8h	3,8	2	67	0	
12	177	52	46	Amox-clav 625 / 8h + Cipro750/12h	4	2	80	2	Más fallos en caso de bacteremia, neutropenia >7 días y Neu<100
13	176	52	40	Ceftriaxona 2g/ev/d + Amikacina 20mg/kg/d	4	2	77	4	
14	48	55	10	Oflloxacino 400/po/12h	4	<1	90	0	Más fallos si foco clínico o si documentación bacteriológica.
15	47	56,3	10	Ceftazidima 2g/ev/8h + Amikacina 500mg/12h	3	<1	92	1	
16	40	52	33	Oral: Ciprofloxacino 750/8h + Clindamicina 600/8h	-	-	88	0	4 episodios de insuficiencia renal en el grupo de tratamiento oral
17	43	39	20	E.V.: Aztreonam 2g //8h + Clindamicina 600/8h	-	-	95	0	
18	1.168	-	-	Oral	-	-	77,7	2,1%	
19	1.127	-	-	E.V.	-	-	77,1	2,4%	Metaanálisis. Ver texto.

Referencia 9: Estudio sin rama comparativa. Incluye pacientes con MASCC>20. Excluye si neumonía, deshidratación, alteración severa, insuficiencia renal, leucemia aguda o TMO

Referencia 10: Excluye pacientes con inestabilidad hemodinámica, dolor abdominal, náuseas o vómitos, diarreas, alteración SNC, infección CVC, neumonía, TMO,VIH, o neutropenia previas>10dias.

Referencia 11: Excluye pacientes con neutropenia esperada >10 días, Alo-TMO, FRA, Shock, Insuficiencia renal o respiratoria, CVC infectado, alteración SNC, VIH, o neutropenia última semana.

Referencia 12: Excluye pacientes en progresión, hipotensos, oligoanárquicos, con alteración SNC, Insuficiencia respiratoria o renal, neumonía, celulitis.

Referencia 13: Excluye pacientes con hipertensión, hipercalcemia, alteración SNC, taquipneicos o con hiponatremia.

En primer lugar, cabe resaltar que la definición de bajo riesgo dista mucho de ser la misma en todos los trabajos. Asimismo, la duración de la neutropenia no excede los cinco días y gran parte de los trabajos excluyeron pacientes con leucemia aguda o con TMO.

El índice MASCC publicado en el año 2000 sirvió como uno de los puntos definitorios en el trabajo de Chamilos⁹, que publica su experiencia con un grupo de 55 pacientes que además no presentaban ninguna de las complicaciones que por separado integran dicho índice. Utilizó el moxifloxacino, obteniendo un 91% de éxitos y sólo cuatro fallos, tres de ellos por persistencia de la fiebre o recurrencia, y que reingresaron para tratamiento endovenoso, y tan sólo un paciente desarrolló un shock séptico en las primeras 24 horas, por lo que tuvo que reingresar; ningún paciente falleció. La neutropenia inferior a 100/microl fue la única variable que indicó más posibilidades de fallo del tratamiento oral.

Freifeld¹⁰ publicó un extenso trabajo randomizado y doble ciego de 232 episodios de neutropenia febril que trata en régimen hospitalario con una combinación oral de ciprofloxacino a dosis altas y amoxicilina-clavulánico frente a un régimen clásico de ceftazidima endovenosa, además de placebo en ambas ramas. Los pacientes eran considerados de bajo riesgo porque no presentaban alteración hemodinámica, ni del sistema nervioso central, no tenían complicaciones a nivel de catéter venoso central (CVC), ni neumonía, la duración prevista de la neutropenia era inferior a 10 días, y no eran receptores de progenitores hematopoyéticos. La duración de la neutropenia fue efectivamente corta, inferior a cuatro días, y el 90% de los pacientes estaban afebriles el 5º día de tratamiento. Ambos regímenes fueron equivalentes, con éxitos del 71 y 67%, pero las causas para el fallo fueron diferentes. Así, los fallos fueron 29% y 33% para el tratamiento oral e intravenosos respectivamente, pero en el grupo asignado a tratamiento oral se distribuyó a partes iguales entre fallo del régimen antibiótico (13%) e intolerancia al tratamiento (16%) generalmente por náuseas y vómitos; en gran parte de los pacientes con tratamiento oral se produjo diarrea que no fue motivo de suspensión. En el grupo de tratamiento endovenoso tan sólo un 1% de los fallos fue por intolerancia. Ningún paciente falleció.

Kern¹¹ publicó de forma paralela un estudio similar al arriba mencionado. Se trata de un total de 353 pacientes con neutropenia febril que reciben los mismos agentes orales que el trabajo de Freifeld, pero a diferente dosis, frente a una combinación de ceftriaxona y amikacina, también en régimen hospitalario. Fueron considerados de bajo riesgo aquellas neutropenias febres sin shock, insuficiencias respiratoria o renal, infección en CVC o del SNC, con neutropenia prevista para menos de 10 días, y que no habían recibido antibióticos en la última semana, ni eran pacientes que habían recibido un TMO alogénico (se incluyeron un 9 a 14% de pacientes con Auto-TMO). La duración de la neutropenia fue corta también en este estudio, 4 días, como lo fue el tiempo a la defervescencia: 2 días. Se observaron los mismos éxitos y en este trabajo las razones para el fallo y para el cambio de antibioterapia no difirieron entre los grupos. Se observaron más efectos secundarios gastrointestinales en el grupo de tratamiento oral (26 pacientes vs 4 pacientes), pero no fueron razón de cambio de antibioterapia. Se observaron más fallos cuando la neutropenia excedió los 7 días de duración (15% vs 53%), en bacteriemias (20% vs 50%), o en neutropenias inferiores a 100/microl (5% vs 27%). Hubo 6 fallecimientos, 2 con tratamiento oral y cuatro con tratamiento intravenoso.

Hidalgo¹² publicó un estudio de 95 episodios de neutropenia febril, tratados de forma ambulatoria con ofloxacino oral o ceftazidima y amikacina en el hospital. Eran considerables para el estudio si tenían bajo riesgo de complicaciones en función de ausencia de hipotensión o oliguria, enfermedad controlada, sin compromiso respiratorio o renal, sin infección local severa (neumonía, celulitis...) y sin alteración del SNC. Es un estudio que está formado por pacientes con tumores sólidos (un 10% eran linfomas) con una neutropenia corta de 4 días,

que no observó diferencias en el resultado con ambos tratamientos. Observaron más fallos cuando el paciente presentaba un foco clínico o si había documentación bacteriológica del episodio infeccioso. Falleció un paciente que recibía tratamiento intravenoso.

Rubenstein¹³ publica un trabajo de 83 pacientes con neutropenia febril que reciben de modo ambulante clindamicina y ciprofloxacino oral o aztreonam y clindamicina endovenosa. Ambos tratamientos fueron igual de eficaces, pero cuatro pacientes en la rama de tratamiento oral desarrollaron insuficiencia renal aguda, por lo que suspendieron el estudio precozmente. No hubo muertes. Es un estudio publicado en 1993, que propone un régimen antibiótico que podría ser eficaz en pacientes alérgicos a beta-lactámicos y aunque los autores postulan que la alta incidencia de insuficiencia renal se pudiese deber a las dosis del grupo que recibe tratamiento oral (ciprofloxacino 750 mg y clindamicina 600, ambos cada 8 horas), no se ha repetido.

Por último, si bien existen más trabajos de tratamiento oral en la neutropenia febril, me ha parecido importante señalar el metaanálisis publicado por Vidal¹⁴ en 2004, que engloba una gran cantidad de estudios y pacientes, después de una criba metodológica. Para este autor, existen muchas diferencias metodológicas y en la definición de grupos de bajo riesgo. Hay trabajos con tratamiento íntegramente hospitalario para ambas ramas, alguno con tratamiento ambulante y otros con tratamiento inicialmente hospitalario, para completarlo por vía oral. Tampoco los pacientes son uniformes y la presencia de neumonía, celulitis, afectación perianal, CVC infectado, hemopatía de base, fue motivo de exclusión en unos trabajos y no en otros; a este respecto valora el índice MASCC como un buen definidor de riesgo del episodio febril en la neutropenia. Incluye trabajos en la edad pediátrica, que recibieron como tratamiento oral generalmente céfalosporinas. Analizando 1.168 pacientes con tratamiento oral y 1.127 con tratamiento endovenoso, no observó diferencia en las muertes (2,1% vs 2,4%), ni en los éxitos definidos por protocolo (77,7% vs 77,1%). No observó diferencias en función del tipo de tratamiento oral con quinolonas, quinolonas asociadas a otro antibiótico (penicilinas o clindamicina) o cefixima. En las conclusiones proponen utilizar el índice MASCC superior a 20, como predictor de bajo riesgo, y utilizar una combinación de oral de una quinolona y amoxicilina clavulánico para el tratamiento oral de la neutropenia en pacientes sin alteraciones hemodinámicas, ni infección severa, de CVC o neumonía, cuando toleren la vía oral.

Recientemente, Sanz¹⁵ ha propuesto varios regímenes de tratamiento con alto grado de consenso a utilizar en pacientes de bajo riesgo definidos por el MASCC, que se expone en la **tabla 5**.

Tabla 5. Antibioterapia empírica en neutropenia de bajo riesgo	
Pauta	Evidencia
<u>Sin fluorquinolonas</u>	
ceftibuteno 400/po/d cefuroxima axetilo 500/po/12h cefixima 400/po/12h ceftriaxona 2g/ev/d con/sin amikacina 15mg/kg/ev/d ceftriaxona 2g/ev/d con/sin teicoplanina 400mg/ev/d	C,III C, III A,I A,I A,I
<u>Con fluorquinolonas</u>	
ciprofloxacino 750/po/12h + amoxicilina-clavulanico 825mg/po/8h ciprofloxacino 750/12h + cefprozilo 500/8h levofloxacino 500/po o ev/d moxifloxacino 400/po/d	A,I C,III B,II C,III

Aquellos pacientes con MASCC>21, con condiciones domésticas adecuadas, con enfermedad controlada y sin enfermedades asociadas podrían tratarse con alguno de los esquemas antes descritos, cuando la neutropenia prevista no superase la semana de duración. La elección variaría si hubiesen recibido o no previamente quinolonas y según la tolerancia de la vía oral. Para aquellos enfermos sometidos a tratamientos que producen neutropenias más intensas (7-14 días) podría valorarse el inicio del tratamiento durante un ingreso, y finalizarlo por la vía oral (tratamiento secuencial).

Klatersky⁷ hace referencia en una revisión a un grupo de pacientes con riesgo bajo según su índice que reciben tratamiento oral con ciprofloxacino y amoxicilina-clavulánico, que está pendiente de ser publicado. En este trabajo se trajeron 126 pacientes, 53 de ellos de modo ambulante tras 24 horas de observación y 73 ingresados (porque así lo prefirió su médico). En el grupo ambulante hubo dos reingresos sin muertes y en el grupo de ingresado hubo una muerte y 8 enfermos se complicaron.

De Lalla¹⁶ revisa el tratamiento de la neutropenia febril y concluye que no existen diferencias en el resultado final en los trabajos publicados hasta la fecha. Concluye también que la población de pacientes con neutropenia febril es heterogénea, que el índice MASCC es un buen predictor del riesgo de complicaciones, y defiende un tratamiento ambulatorio (parenteral, secuencial u oral) para aquellos pacientes con neutropenia inferior a 7 días, con un tumor sensible a la quimioterapia, sin enfermedades asociadas, estable clínicamente y ambulantes. Cree que el paciente debe ser competente mentalmente, comprender el tratamiento, tener soporte familiar, un acceso rápido y fácil al hospital, y ser vigilado por un equipo entrenado en el tratamiento ambulante y de la neutropenia febril. Dado que el coste económico del tratamiento de la neutropenia febril se debe al ingreso en un 58-78%, el tratamiento ambulatorio sería rentable, sin exponer a un mayor riesgo a esta población.

CONCLUSIONES

En cuanto al riesgo de complicaciones:

- a.- La población con neutropenia febril no es homogénea en cuanto a las posibilidades de complicaciones.
- b.- El índice MASCC es una buena herramienta para separar grupos con diferentes probabilidades de complicarse.
- c.- Habrá que seguir la evolución de otros marcadores del riesgo como la IL-8.

En cuanto al tipo de tratamiento.

- a.- Existen trabajos de tratamiento de la neutropenia febril de bajo riesgo diferente a los clásicos con ingreso para tratamiento endovenoso íntegramente en el hospital.
- b.- Existe más experiencia en tumores sólidos.
- c.- Se excluye, por regla general, pacientes con complicaciones de entrada, o focalidad clínica establecida y con posibilidades de complicarse (neumonía, celulitis).
- d.- Es posible completar el tratamiento inicial de forma secuencial, pasando a tratamiento oral tan pronto como al 3º-5º día.
- e.- El tratamiento íntegramente ambulatorio y oral no es peor que el tratamiento endovenoso, pero sí conlleva más posibilidades de intolerancia oral.
- f.- De los diferentes tipos de tratamiento, el mayor número de pacientes recibe la asociación de ciprofloxacino y amoxicilina-clavulánico presenta la mayor casuística. No hay alternativas con la robustez para los pacientes alérgicos a betalactámicos.
- g.- Es necesaria la colaboración del enfermo, accesibilidad al hospital y seguimiento muy frecuente del neutropénico febril en tratamiento ambulante.

PROPUESTA TERAPÉUTICA

1.- Valoración de la neutropenia febril en urgencias como habitualmente (hemograma, bioquímica, Rx tórax, cultivos bacteriológicos de sangre periférica, CVC y orina. Otras en función de la clínica)

2.- Seleccionar a los pacientes en función de:

- Índice MASCC igual o superior a 21.
- Ausencia de afectación general y otros criterios de ingreso.
- Función renal conservada.
- Neutropenia prevista no superior a 7 días.
- Domicilio en el área de cobertura del servicio de Hospitalización a Domicilio (HAD).
- No alérgico a betalactámicos.
- Compresión de la enfermedad y apoyo familiar.

3.- Aquellos pacientes que cumplan dichos criterios se propondrán para:

- Ingreso en el área de observación de urgencias.
- Tratamiento por vía oral con Amoxicilina / ácido clavulánico 875mg/8 horas y Ciprofloxacino 750 mg/12 horas.
- Seguimiento ambulatorio supervisado por HAD.

4.- Fin del tratamiento tras recuperación de neutrófilos confirmada en dos ocasiones, afebril durante 48 horas y 7 días de tratamiento.

5.- Recogida prospectiva de casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Talcott JA et al. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia: Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med* 1988;148:2561-8
2. Klastersky J et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038-51
3. Rapoport et al. Febrile neutropenia: prospective study to validate the MASCC risk index score. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:736 (abstr 2960)
4. Paesmans. Multicentric prospective validation of the MASCC risk-index score for identification of febrile neutropenic cancer patients at low-risk for serious medical complications. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:556 (abstr 2235)
5. Hughes WT et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51
6. Nijhuis CO et al. Feasibility of withholding antibiotics in selected febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23:7437-44
7. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004;39:s32-7
8. Marin JJ et al. Revisiones y actualizaciones de protocolos hematológicos.
9. Chamilos et al. Outpatient treatment of low-risk neutropenic fever in cancer patients using oral moxifloxacin. *Cancer* 2005;103:2629
10. Freifeld A, 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; 341:305-11.
11. Kern WV, Cometta A, DeBock 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;341:312-8.
12. Hidalgo M, Hornedo J, Lumbreras C, et al. Outpatient therapy with oral ofloxacin for patients with low risk neutropenia and fever: a prospective, randomized clinical trial. *Cancer* 1999; 85:213-9.
13. Rubenstein E., Rolston K., Benjamin RS et al. Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer* 1993;71:3640-6
14. Vidal L, Paul M., Ben dor et al. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Antimicrob Chemoter* 2004;54:29-37
15. Sanz MA et al. Fiebre en el neutropénico. Tratamiento antimicrobiano empírico. En "Profilaxis y tratamiento de la infección en el paciente oncohematológico". Páginas 119 a 126. 2^a edición. J. López-Jiménez y R. De la Cámara. AEHH.
16. De Lalla. Outpatient therapy for febrile neutropenia. Clinical and economic implications. *Pharmacoeconomics* 2003;21:397-413.