

Infecciones en el paciente neutropénico

Miguel A. Sanz, Isidro Jarque



CONFERENCIA

Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Correspondencia: Dr. Miguel A. Sanz, Servicio de Hematología,
Hospital Universitario La Fe, Av. Campanar 21, 46009 Valencia, España
E-mail: msanz@uv.es

HEMATOLOGIA, Vol. 3 N° 2: 51-55
Mayo - Octubre, 1999

INTRODUCCIÓN

La infección continúa siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes neutropénicos con cáncer. La antibioterapia empírica es una práctica consolidada en el tratamiento de la neutropenia febril, pero la pauta empírica más eficaz es debatida,^{1,2} ya que es necesario reconsiderar continuamente las opciones terapéuticas en función de la disponibilidad de nuevos antibióticos y de los cambios en la prevalencia y sensibilidad de los microorganismos. Desde la década de los ochenta, los grampositivos son la causa más frecuente de las infecciones en los pacientes neutropénicos. El análisis de 1.340 bacteriemias monomicrobianas documentadas en los sucesivos ensayos clínicos de la EORTC, en los que se incluyeron más de 5.000 pacientes neutropénicos con cáncer en un período de 22 años, demuestra el aumento progresivo de los grampositivos (del 9,2% al 14,4%) con una regresión simultánea de los gramnegativos (del 22,7% al 6,4%) (Tabla 1).^{3,4,5,6,7,8,9,10} Asimismo, el análisis de 532 bacteriemias monomicrobianas documentadas entre 2.183 episodios de neutropenia febril en nuestra Unidad en el período 1977-1996 mostró el mismo fenómeno, aunque en los dos últimos años se observó un resurgimiento de los gramnegativos, particularmente de *Escherichia coli* resistentes a las quinolonas (Figura 1).

Antibioterapia empírica

En una proporción considerable de los episodios de neutropenia febril, las pruebas diagnósticas no son adecuadas para descartar la etiología infecciosa.

Por otra parte, una demora del tratamiento antiinfeccioso podría incrementar la morbilidad y la mortalidad, por lo que el concepto de antibioterapia empírica,¹¹ se impuso en este tipo de pacientes. La adaptación de los antibióticos a la sensibilidad de los microorganismos más prevalentes en cada centro es fundamental para la elección de la antibioterapia empírica. En las dos últimas décadas, el incremento de los grampositivos ha sido determinante del uso creciente de glucopeptidos.

Combinaciones antibióticas sin glucopeptido

Los regímenes más empleados consisten en la combinación de un betalactámico con actividad antipseudomonas (ureidopenicilinas o cefalosporinas de tercera generación) y un aminoglucósido (generalmente amikacina). En 1987, los resultados de un ensayo de la EORTC⁶ mostraron que, en las bacteriemias por gramnegativos, la combinación de ceftazidima y amikacina fue superior a la combinación de azlocilina y amikacina, que había sido el régimen de referencia en el ensayo anterior.⁵ Como consecuencia, la combinación de ceftazidima y amikacina se convirtió en el patrón de referencia en los siguientes ensayos de la EORTC^{7,8,9,10} y en la mayoría de los estudios de antibioterapia empírica de pacientes neutropénicos. Posteriormente, la asociación de ceftriaxona y amikacina en dosis única diaria, mostró una eficacia similar en los enfermos neutropénicos.⁸ Asimismo, diversos estudios han evaluado el uso empírico de piperacilina/tazobactam en pacientes neutropénicos febriles.¹² En el estudio de la EORTC, la combinación de piperacilina/tazobactam y amikacina fue superior a la combina-

Tabla 1. Proporción de bacteriemias monomicrobianas en los ensayos de la EORTC/IATCG

Ensayo	Período	N	Bacteriemias n (%)	Gramnegativos n (%)	Grampositivos n (%)
I	1973-76	453	145 (32)	103 (22,7)	42 (9,2)
II	1977-80	419	111 (26,5)	74 (17,6)	37 (8,8)
III	1980-83	582	141 (24,2)	83 (14,2)	58 (9,9)
IV	1983-86	872	219 (25,1)	129 (14,8)	90 (10,3)
V	1986-88	749	213 (28,4)	78 (10,4)	135 (18)
VIII	1988-90	694	151 (21,7)	47 (6,8)	104 (15)
IX	1991-92	706	161 (22,8)	53 (7,5)	108 (15,3)
XI	1993-94	958	199 (20,8)	61 (6,4)	138 (14,4)

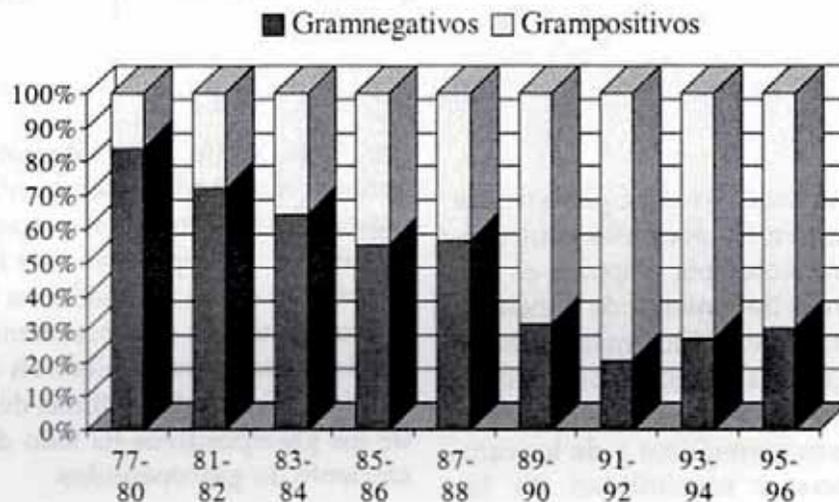


Figura 1. Evolución de las bacteriemias en pacientes neutropénicos en el periodo 1977-1996

ción de ceftazidima y amikacina tanto en la serie global como en las bacteriemias, probablemente por su mayor actividad frente a grampositivos.⁹ Sin embargo, las muertes relacionadas con la infección fueron similares en ambos grupos. Recientemente se ha introducido cefepima, una nueva cefalosporina de cuarta generación con excelente actividad contra bacterias aerobias gramnegativas y grampositivas, que, asociada a amikacina, se ha comparado favorablemente con la combinación de ceftazidima y amikacina, tanto en términos de eficacia clínica como de erradicación microbiológica y de toxicidad.¹³

Monoterapia

Los carbapenemes (imipenem/cilastatina y meropenem) constituyen una excelente opción, ya que tienen actividad contra gramnegativos (incluyen-

do *P. aeruginosa*) y contra la mayoría de grampositivos. Las principales resistencias a los carbapenemes observadas en patógenos humanos son las de estafilococos metilín-resistentes, *Enterococcus faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia* y algunas cepas de *Acinetobacter baumannii*. Diversos estudios prospectivos multicéntricos han evaluado la eficacia y seguridad de la monoterapia con imipenem/cilastatina¹⁴ y con meropenem^{10,15,16} en pacientes neutropénicos con cáncer. En estos estudios, la mortalidad relacionada con la infección inicial fue inferior al 3% y prácticamente no hubo muertes en las primeras 72 horas, confirmándose la eficacia de la monoterapia empírica, sobre todo si se considera que la mayoría de los pacientes en los que fracasa el tratamiento inicial pueden ser rescatados con cambios sucesivos (terapia progresiva programada) hasta la recuperación de la neutropenia.

Uso de glucopéptidos

El incremento de la prevalencia de grampositivos ha llevado a la inclusión en la terapia empírica inicial de un glucopéptido, como vancomicina o teicoplanina.^{17,18} Aunque los estudios no son concluyentes, las series más amplias no evidencian una ventaja al añadir un glucopéptido a la asociación inicial.^{7,19} La administración de glucopéptidos puede demorarse, con similar eficacia, hasta la identificación del microorganismo causal o la aparición de un foco sospechoso de infección por grampositivos. Por otra parte, no es desdeñable el riesgo de seleccionar grampositivos resistentes.^{20,21,22} En la actualidad se admite que la administración empírica inicial de glucopéptidos debe hacerse exclusivamente en centros con muy alta prevalencia de bacteriemias por grampositivos. Asimismo, el uso de glucopéptidos en primera línea podría justificarse cuando la probabilidad de infección por grampositivos es muy elevada, como en las infecciones asociadas a accesos venosos centrales. Los estudios comparativos de la eficacia de vancomicina y teicoplanina muestran que ambos antibióticos son igualmente eficaces con una menor toxicidad en los pacientes tratados con teicoplanina.²³ El uso de glucopéptidos en segunda línea de la terapia programada progresiva es plenamente aceptado cuando persiste una fiebre neutropénica sin documentación microbiológica o se aíslan grampositivos.

Modificaciones y duración de la antibioterapia

Tras 48-72 horas de antibioterapia empírica, el cambio o la adición de antibióticos se indica sólo en caso de persistencia de la fiebre con empeoramiento clínico o aparición de un foco o documentación de microorganismos no cubiertos apropiadamente con la terapia inicial. Esta actitud se mantiene mientras dure la fiebre, dependiendo los cambios antibióticos de los datos aportados por una valoración clínica y microbiológica continuada. En el paciente con fiebre persistente tras siete días de terapia con antibacterianos, debido al alto riesgo de infección fúngica invasora, se recomienda la adición empírica de tratamiento antifúngico con anfotericina B. El uso de las nuevas formulaciones lipídicas (anfotericina B complejo lipídico, anfotericina B liposómica), con al menos una misma eficacia y menor toxicidad que la anfotericina B desoxicolato convencional,^{24,25,26} está limitado por el elevado coste. La duración óptima del tratamiento antibiótico no está establecida.² Una vez ha remitido la fiebre, la suspensión de la antibioterapia se basa en la evolución del recuento de neutrófilos y la gravedad del proceso infeccioso. En

caso de recuperación de la neutropenia, la antibioterapia se suspende después de 7 a 10 días de apirexia, según la gravedad del episodio infeccioso. En caso de persistencia de la neutropenia, se mantiene el tratamiento antibiótico durante un período de 12 a 15 días.

Profilaxis

Casi la mitad de las infecciones de los pacientes neutropénicos se adquieren en el hospital, por lo que son aplicables las medidas generales de control de la infección hospitalaria, entre las que el lavado de manos del personal sanitario es fundamental. La manipulación de los catéteres intravenosos debe hacerse extremando las medidas de asepsia y suele restringirse la dieta de los pacientes neutropénicos a comidas cocinadas libres de gérmenes. Por otra parte, las habitaciones de flujo laminar con filtros de alta eficiencia (HEPA) han demostrado una significativa reducción de infecciones. En la actualidad, las medidas de aislamiento extremo sólo estarían justificadas en pacientes muy seleccionados, con una previsión de neutropenia muy duradera y sometidos a trasplante de médula ósea de muy alto riesgo.

En los últimos años, las fluoroquinolonas se han convertido en la medida de profilaxis antibacteriana más habitual en pacientes con leucemia y receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos. Sin embargo, aunque reducen la frecuencia de infección por gramnegativos, no disminuyen la incidencia global de infecciones bacterianas ni la mortalidad infecciosa.^{27,28} Por otra parte, han favorecido la selección de grampositivos, algunos de los cuales, como *S. viridans*, se han asociado con *shock* fulminante,²⁹ y de gramnegativos resistentes.^{30,31,32} Del mismo modo, la generalización de la profilaxis antifúngica con fluconazol^{33,34} se ha relacionado con el incremento de infecciones fúngicas por especies resistentes, en particular *Candida glabrata* y *Candida krusei*.^{35,36,37}

Tratamientos coadyuvantes

Los factores de crecimiento hematopoyético (G-CSF, GM-CSF) disminuyen la incidencia y duración de la neutropenia así como la frecuencia de fiebre neutropénica. Sin embargo, no se ha determinado el beneficio clínico de la adición de factores de crecimiento a la terapia antibiótica. La *American Society of Clinical Oncology* recomienda su uso combinado en pacientes seleccionados, de alto riesgo por neumonía, hipotensión, fallo multiorgánico o infección fúngica.^{38,39} Por otra parte, los factores de crecimiento han hecho resurgir las transfusiones de

granulocitos, virtualmente en desuso durante los últimos 15 años por la dificultad para obtener buenos rendimientos y por la toxicidad pulmonar.^{40,41} No obstante, en la actualidad las transfusiones de granulocitos no se consideran indicadas en la mayoría de los casos.

CONCLUSIONES

En las tres últimas décadas, la aplicación cada vez más frecuente de la terapia antineoplásica ha hecho de la neutropenia febril un problema clínico habitual. La elevada mortalidad infecciosa en los pacientes neutropénicos ha disminuido notablemente en los últimos años debido al uso generalizado de la terapia empírica y a la utilización apropiada de los antibióticos. En la actualidad, la mortalidad de las infecciones en pacientes neutropénicos es muy baja y cuando se produce suele reflejar el fracaso de la terapia antineoplásica más que el de la terapia antiinfecciosa.

La introducción de nuevos antibióticos de muy amplio espectro hace que actualmente se registre una tendencia creciente al uso de monoterapia empírica basada en los buenos resultados obtenidos con esta modalidad terapéutica en estudios recientes. A esto contribuyen indudablemente los cambios microbiológicos que han ocurrido, es decir, el incremento de infecciones por grampositivos, que se asocian con una morbilidad y mortalidad menor que la de la sepsis por gramnegativos. Sin embargo, la monoterapia y la terapia combinada para el tratamiento empírico de la neutropenia febril no deberían considerarse dos opciones excluyentes, sino más bien complementarias. Muchos episodios de neutropenia febril se dan en pacientes con tumores sólidos tratados con quimioterapia poco agresiva y la neutropenia no suele ser grave ni prolongada. A menudo son infecciones no documentadas y la respuesta a la terapia empírica es excelente. En estos pacientes, la monoterapia es adecuada, siempre que se hagan modificaciones según los datos clínicos y microbiológicos. Por el contrario, en pacientes con neoplasias hematológicas, en los que la neutropenia suele ser prolongada, aunque hay datos que sugieren que la monoterapia podría ser suficiente, la sepsis por gramnegativos y la sepsis estreptocócica requieren desde el principio una cobertura óptima y, por tanto, el régimen combinado parece más recomendable. Respecto a los aminoglucósidos, podrían suspenderse en la mayoría de los casos si no se documenta una bacteriemia por gramnegativos. Asimismo, los glucopéptidos deberían usarse en segunda línea debido al riesgo nada irreal de seleccionar grampositivos resistentes o, en caso de usarlos en primera lí-

nea, suspenderlos precozmente si no se documenta una infección por grampositivos.

Así pues, la estrategia de tratamiento de la neutropenia febril es un concepto en permanente evolución y son necesarios estudios prospectivos para hacerla más racional y más segura, así como para disminuir costes. Por tanto, son de particular importancia los estudios de factores pronósticos para identificar grupos de riesgo, que permitan adaptar mejor la terapia y faciliten el tratamiento ambulatorio o domiciliario de los pacientes de bajo riesgo.^{42,43}

BIBLIOGRAFÍA

1. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993; 328: 1323-1332.
2. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 551-573.
3. The EORTC International Antimicrobial Therapy Project Group. Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer. *J Infect Dis* 1978; 137: 14-29.
4. International Antimicrobial Therapy Project Group of the EORTC. Combination of amikacin and carbenicillin with or without cefazolin as empirical treatment of febrile neutropenic patients. *J Clin Oncol* 1983; 1: 597-603.
5. Klastersky J, Glauser MP, Schimpff SC, Zinner SH, Gaya H. Prospective randomized comparison of three antibiotic regimens for empirical therapy of suspected bacteremic infection in febrile granulocytopenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 29: 263-270.
6. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Cefazidime 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.
7. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the NCI of Canada-Clinical Trials Group. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *J Infect Dis* 1991; 163: 951-958.
8. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Efficacy and toxicity of single daily doses of amikacin and ceftriaxone versus multiple daily doses of amikacin and ceftazidime for infection in patients with cancer and granulocytopenia. *Ann Intern Med* 1993; 119: 584-593.
9. Cometta A, Zinner S, de Bock R, Calandra T, Gaya H, Klastersky J et al. Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:445-452.
10. Cometta A, Calandra T, Gaya H, Zinner SH, de Bock R, Del Favero A et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1108-1115.
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; 284: 1061-

- 1065.
12. Sanders WE, Sanders CC. Piperacillin/tazobactam: a critical review of the evolving clinical literature. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 107-123.
 13. Cordonnier C, Herbrecht R, Pico JL, Gardembas M, Delmer A, Delain M, Moreau P, Ladeb S, Nalet V, Rollin C, Gres JJ. Cefepime/amikacin versus ceftazidime/amikacin as empirical therapy for febrile episodes in neutropenic patients: a comparative study. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 41-51.
 14. Leyland MJ, Bayston KE, Cohen J, Warren R, Newland AC, Bint AJ et al. A comparative study of imipenem versus piperacillin plus gentamicin in the initial management of febrile neutropenic patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30: 843-854.
 15. The Meropenem Study Group of Leuven, London and Nijmegen. Equivalent efficacies of meropenem and ceftazidime as empirical monotherapy of febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36: 185-200.
 16. De la Cámara R, Figuera A, Sureda A, Hermida G, Verge G, Olalla I et al. Meropenem versus ceftazidime plus amikacin in the treatment of febrile episodes in neutropenic patients: A randomized study. *Haematologica* 1997; 82: 668-675.
 17. Rubin M, Hathorn JW, Marshall D, Gress J, Steinberg SM, Pizzo PA. Gram-positive infections and the use of vancomycin in 550 episodes of fever and neutropenia. *Ann Intern Med* 1988; 108: 30-35.
 18. Del Favero A, Menichetti F, Guercioli R, Bucaneve G, Baldelli F, Aversa F, Terenzi A et al. Prospective randomized clinical trial of teicoplanin for empiric combined antibiotic therapy in febrile, granulocytopenic acute leukemia patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1126-1129.
 19. Ramphal R, Bolger M, Oblon DJ, Sherertz RJ, Malone JD, Rand KH et al. Vancomycin is not an essential component of the initial empiric treatment regimen for febrile neutropenic patients receiving ceftazidime; a randomized prospective study. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1062-1067.
 20. Johnson AP, Uttley AHC, Woodford N, George RC. Resistance to vancomycin and teicoplanin: an emerging clinical problem. *Clin Microbiol Rev* 1990; 3: 280-291.
 21. Cercenado E, García Leoni ME, Díaz MD, Sánchez Carrillo C, Catalán P, De Quiros JC, Bouza E. Emergence of teicoplanin-resistant coagulase-negative staphylococci. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 1765-1768.
 22. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, Cruz C, Lancaster MV, Robinson-Dunn B et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 1999; 340: 493-501.
 23. Wood MJ. The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 209-222.
 24. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, Aoun M, Kvaloy S, Catovsky D et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1997; 98: 711-718.
 25. Leenders AC, Daenen S, Jansen RL, Hop WC, Lowenberg B, Wijermans PW et al. Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. *Br J Haematol* 1998; 103: 205-212.
 26. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999; 340: 764-771.
 27. Bow EJ, Ronald AR. Antibacterial chemoprophylaxis in neutropenic patients - Where do we go from here (Editorial). *Clin Infect Dis* 1993; 17: 333-337.
 28. Cruciani M, Rampazzo R, Malena M, Lazzarini L, Todeschini G, Messori A, Concia E. Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 795-805.
 29. Elting LS, Bodey GP, Keefe BH. Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: a case-control study of predisposing factors. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 1201-1207.
 30. Kern WV, Andriof E, Oethinger M, Kern P, Hacker J, Marre R. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* at a cancer center. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 681-687.
 31. Carratalà J, Fernández-Sevilla A, Tubau F, Callis M, Gudiol F. Emergence of quinolone-resistant *Escherichia coli* bacteremia in neutropenic patients with cancer who have received prophylactic norfloxacin. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 557-560.
 32. Palau J, López-Aldeguer J, García-Boyeró R, Jarque I, Salavert M, Pérez-Bellés C et al. Role of ciprofloxacin prophylaxis in the re-emergence of *Escherichia coli* as a significant pathogen causing bacteremia in neutropenic patients with hematological malignancies [abstract C-16]. In: Program and abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Toronto). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1997.
 33. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, Chandrasekar PH, Fox B, Kaizer H et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992; 326: 845-851.
 34. Menichetti F, Del Favero A, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, D'Antonio D et al. Preventing fungal infections in granulocytopenic patients with acute leukemia: fluconazole compared with oral amphotericin B. *Ann Intern Med* 1994; 120: 913-918.
 35. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, Johnson TR, Karp JE, Saral R. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med* 1991; 325: 1274-1277.
 36. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, Miller CB, Karp JE, Saral R. Association of *Torulopsis glabrata* infection with fluconazole prophylaxis in neutropenic bone marrow transplant patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1847-1849.
 37. Jarque I, Vicente A, Saavedra S, Martín G, Pemán J, Pérez Bellés C et al. Delay of onset of candidaemia and emergence of *Candida krusei* as predominant pathogen in patients with haematological malignancies receiving prophylactic fluconazole. *Sometido a publicación*.
 38. American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the use of hemopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2471-2508.
 39. American Society of Clinical Oncology. Update of recommendations for the use of hemopoietic colony-stimulating factors: evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1957-1960.
 40. Freireich EJ. White cell transfusions born again. *Leuk Lymphoma* 1993; 11 (Suppl 2): 161-165.
 41. Dignani MC, Anaissie EJ, Hester JP, O'Brien S, Vartivarian SE, Rex JH et al. Treatment of neutropenia-related fungal infections with granulocyte colony-stimulating factor-elicited white blood cell transfusions: a pilot study. *Leukemia* 1997; 11:1621-1630.
 42. 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.
 43. Hidalgo M, Hornedo J, Lumberras C, Trigo JM, Colomer R, Perea S, et al. Outpatient therapy with oral ciprofloxacin for patients with low risk neutropenia and fever: a prospective, randomized clinical trial. *Cancer* 1999; 85: 213-219.