

Jose Ramón Azanza-Perea<sup>1</sup>  
Javier López-Jiménez<sup>2</sup>  
Rocío Parody-Porras<sup>3</sup>  
Miguel Salavert-Lletí<sup>4</sup>  
Carlos Solano<sup>5</sup>  
David Valcárcel<sup>6</sup>  
Carlos Vallejo-Llamas<sup>7</sup>  
Lourdes Vázquez-López<sup>8</sup>  
Pablo Rivas-González<sup>9</sup>

# Bacteriemia e infección del catéter vascular en el ámbito hematológico: posicionamiento y actitudes de manejo basados en el método Delphi

<sup>1</sup>Clínica Universidad de Navarra. Navarra.  
<sup>2</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.  
<sup>3</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.  
<sup>4</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.  
<sup>5</sup>Hospital Clínico Universitario INCLIVA. Valencia.  
<sup>6</sup>Hospital Vall de Hebrón. Barcelona.  
<sup>7</sup>Hospital Universitario de Donostia. San Sebastián.  
<sup>8</sup>Hospital Clínico de Salamanca. Salamanca.  
<sup>9</sup>Departamento de Investigación Médica. Luzán 5

## RESUMEN

**Introducción.** Las complicaciones infecciosas son una causa importante de morbi-mortalidad en los pacientes hematológicos con neutropenia febril. El objetivo del presente trabajo fue desarrollar un documento de recomendaciones consensuado para optimizar el manejo del paciente hematológico con neutropenia febril o infecciones por catéteres vasculares en áreas en las que no se dispone de una sólida evidencia científica.

**Material y métodos.** Tras la revisión de las evidencias científico-médicas, un comité científico formado por especialistas expertos en hematología y enfermedades infecciosas elaboró una encuesta con 55 aseveraciones. Para el consenso se utilizó un método Delphi modificado con dos rondas de evaluación.

**Resultados.** La encuesta fue respondida *online* por 52 especialistas en hematología y en enfermedades infecciosas. Tras las dos rondas de evaluación fue posible el consenso en 43 de los 55 ítems planteados (un 78,2%): 40 en el acuerdo y 3 en el desacuerdo. Con ello, se proporcionan una serie de recomendaciones relativas al tratamiento antibiótico empírico del paciente con neutropenia febril, a cuestiones relacionadas con mecanismos de acción, toxicidad y sinergia de los antibióticos en este contexto, a las modificaciones del tratamiento antibiótico en el curso de la neutropenia febril y al manejo de las infecciones de catéter vascular central en el ámbito hematológico.

**Conclusiones.** Existe un alto grado de acuerdo entre los expertos consultados sobre algunos aspectos controvertidos relativos al manejo de la neutropenia febril y la infección por catéter en pacientes hematológicos. Este acuerdo se ha traducido en unas recomendaciones que pueden ser de utilidad en la práctica clínica.

**Palabras clave:** Neutropenia febril, Bacteriemia, Infecciones relacionadas con catéteres intravenosos, Antibacterianos

Correspondencia:  
Dr. José Ramón Azanza Perea.  
Clínica Universidad de Navarra. Navarra; Dirección Avda Pío XII 36.  
Teléfono: 948296695  
Fax: 948296500  
E-mail: jrzanza@unav.es

## Bacteraemia and infection of the vascular catheter in the haematology patient: positioning and management based on the Delphi method

### ABSTRACT

**Introduction.** Infectious complications are an important cause of morbidity and mortality in haematological patients with febrile neutropenia. The aim of this study was to develop a consensus document of recommendations to optimize the management of febrile neutropenic patients with haematological or vascular catheter infections in areas where there is no solid scientific evidence.

**Materials and Methods.** After reviewing the scientific evidence, a scientific committee composed of experts in haematology and infectious diseases developed a survey with 55 statements. A two-round modified Delphi method was used to achieve consensus.

**Results.** The online survey was answered by 52 experts in the field of haematology and infectious diseases. After two rounds of evaluation, a consensus was possible in 43 of the 55 statements (78.2%): 40 in agreement and 3 in disagreement. Recommendations are given related to empirical antibiotic treatment of patients with febrile neutropenia, mechanisms of action, toxicity and synergism of antibiotics in this context, modifications of antibiotic treatment in the course of febrile neutropenia, and the management of central vascular catheter infections in the haematological setting.

**Conclusions.** There is a high degree of agreement among experts on some controversial issues concerning the management of febrile neutropenia and catheter infection in haematologic patients. This agreement has resulted in recommendations that may be useful in clinical practice.

**Key words:** Febrile Neutropenia, Bacteriemia, Catheter-Related Infections, Antimicrobial Agents.

## INTRODUCCIÓN

Las complicaciones infecciosas son una causa importante de morbi-mortalidad en los pacientes hematológicos con neutropenia tras un tratamiento de quimioterapia<sup>1</sup>. El 10-25% de los pacientes con neutropenia febril desarrollan bacteriemia en algún momento de su evolución durante la fase de la neutropenia, lo que se asocia a una tasa de mortalidad entre el 5%-11%, a pesar del uso de tratamiento antimicrobiano empírico de amplio espectro<sup>2</sup>. Los orígenes más frecuentes de infección en los pacientes hematológicos son el tracto digestivo, el aparato respiratorio y los catéteres vasculares (CV)<sup>1</sup>.

Existen numerosas directrices diseñadas para guiar la toma de decisiones durante la atención de enfermos con neutropenia febril o infección por catéter<sup>1,3-9</sup>. Estas guías poseen una utilidad práctica indudable, pero tienen algunas limitaciones. En primer lugar, las guías no pueden hacer recomendaciones firmes en determinadas situaciones clínicas como las propias del grupo de enfermos con catéteres de larga permanencia y/o tunelizados, al no existir un nivel suficiente de evidencia científica. Además, las guías tienen diferente grado y momento de actualización y pueden quedar obsoletas en un breve plazo por los continuos avances científicos y la evolución de la epidemiología local o general de las infecciones. Por último, en la práctica clínica diaria, las recomendaciones no siempre se siguen de forma sistemática<sup>10</sup>. Por todo ello, consideramos que la opinión de un panel de expertos reconocidos en neutropenia febril y de la infección por CV en enfermos hematológicos puede ser valiosa para orientar la actuación de los profesionales sanitarios. El objetivo del presente trabajo fue desarrollar un documento de recomendaciones consensuado que adaptara, para

el paciente hematológico y en nuestro medio, las principales recomendaciones clínicas sobre el manejo de la neutropenia febril (NF) y de la infección por CV de las principales guías de práctica clínica, con particular interés en áreas en la que no se disponga de una suficiente o sólida evidencia científica.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**El método Delphi.** En este estudio se ha empleado el método Delphi modificado<sup>11,12</sup>, el cual solicita la opinión individual de un panel de expertos mediante una encuesta enviada por correo electrónico. La encuesta se repite en una segunda ronda tras difundir entre los participantes los resultados grupales de la primera. De esta forma se permite la reconsideración de las posturas manifiestamente divergentes entre el grupo. El grado de dispersión en las respuestas finales se analiza estadísticamente para determinar en qué cuestiones se ha logrado un grado suficiente de consenso entre los expertos, bien sea en el acuerdo o en el desacuerdo con cada *ítem* o supuesto presentado.

**Participantes.** Se constituyó un comité científico invitando a participar a un reducido grupo de médicos con prestigio profesional en el ámbito de la hematología y el manejo tanto de la NF como de las infecciones del CV en el enfermo neutropénico. Este comité científico fue el responsable de la elaboración del cuestionario. Posteriormente, se constituyó un panel de expertos empleando una estrategia de muestreo "en bola de nieve" a partir de los contactos personales de los miembros del comité científico. Estos contactos a su vez propusieron nuevos expertos en el tema de su entorno profesional hasta incluir un número total adecuado para el posterior análisis estadístico.

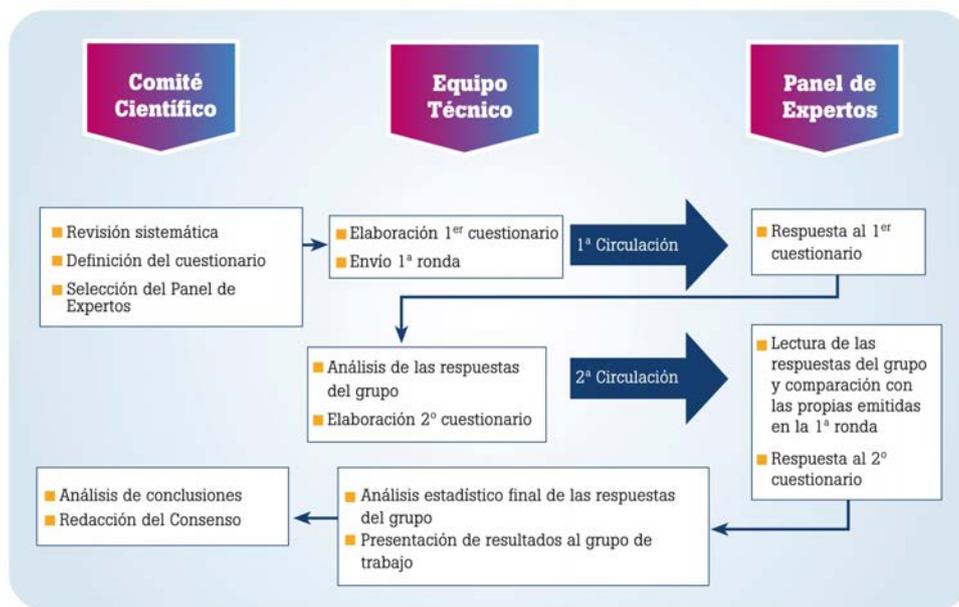


Figura 1 | Proceso de elaboración del consenso.

**Fases del proceso.** Las fases del proceso y actividades desarrolladas por los participantes del estudio en cada una de las fases se resumen en la figura 1. En una primera reunión del comité científico se llevó a cabo una revisión sistemática de la bibliografía y se elaboró un cuestionario con aspectos relevantes a consensuar. Cada ítem resumía un criterio profesional sobre algún aspecto controvertido relacionado con la bacteriemia y/o la infección por CV en el paciente hematológico con neutropenia. Tras una revisión y agrupación temática de los ítems, se elaboró la versión final del cuestionario aceptada unánimemente por el comité científico.

El cuestionario fue distribuido a todos los panelistas a través del correo electrónico. Los ítems se evaluaron por medio de una escala ordinal tipo Likert de nueve puntos (mínimo 1, pleno desacuerdo; y máximo 9, pleno acuerdo), según el formato desarrollado por la UCLA-RAND Corporation<sup>12</sup>. Las categorías de respuesta se describen mediante calificadores lingüísticos en tres regiones (1-3 = desacuerdo; 4-6 = ni acuerdo, ni en desacuerdo; 7-9 = acuerdo). En cada caso, el encuestado podía discriminar con detalle su opinión particular, eligiendo entre los tres puntos contenidos en cada región. El cuestionario ofrecía la posibilidad de que los participantes pudieran incluir observaciones libres y un apartado final para recoger, si lo deseaban, nuevas propuestas de ítems.

**Análisis estadístico e interpretación de resultados.** El resultado de cada ítem se muestra a través de la mediana y el rango intercuartílico. Además, se muestra el porcentaje de miembros que puntúan fuera de la región de tres puntos que contiene la mediana ([1-3], [4-6], [7-9]). Para analizar la presencia o ausencia de consenso en cada cuestión planteada se empleó la mediana de puntuaciones del grupo y el "nivel de concordancia" alcanzado por los encuestados. Se consideró consensuado un ítem cuando existía "concordancia" de opinión en el panel, esto es, cuando los expertos que puntuaron fuera de la región de tres puntos ([1-3], [4-6], [7-9]) que contiene la mediana fueron menos de la tercera parte de los encuestados. En tal caso, el valor de la mediana determinaba el consenso grupal alcanzado: "desacuerdo" mayoritario con el ítem, si la mediana  $\leq 3$ , o "acuerdo" mayoritario con el ítem si la mediana  $\geq 7$ . En cualquier otro caso, el ítem se consideró como no consensuado. También se consideraron como no consensuados los ítems en los que se apreciaba una alta dispersión de opiniones entre los encuestados, con un rango intercuartílico  $\geq 4$  puntos. Todos los ítems en los que el grupo no alcanzó un consenso a favor o en contra de la cuestión planteada fueron reconsiderados por el panel en una segunda ronda. Entre ambas rondas, los panelistas fueron informados de la distribución detallada de las respuestas del grupo, facilitándose los comentarios y aclaraciones aportadas por cada participante. Tras la segunda ronda, se aplicaron criterios idénticos a los establecidos en la primera para discriminar los ítems definitivamente consensuados.

## RESULTADOS

El panel de expertos se constituyó con 52 especialistas en Hematología y otras especialidades (en Enfermedades Infec-

ciosas, Microbiología y Farmacología clínica) procedentes de distintas CCAA y relacionados con el manejo de la NF y de las infecciones del CV en el enfermo onco-hematológico. El cuestionario constaba de 55 ítems divididos en 4 bloques (tablas 1-4). En la primera ronda de evaluación se consensuaron 28 de las 55 cuestiones (un 50,9%). De ellas, en 27 cuestiones hubo consenso en términos de "acuerdo" entre los panelistas y en un ítem hubo consenso en el "desacuerdo". Las 27 cuestiones restantes en las que no hubo consenso fueron sometidas a una segunda ronda de evaluación. Tras la misma se alcanzó un consenso en 15 de ellas (13 en la aceptación y 2 en el rechazo del ítem) y no hubo consenso en 12 cuestiones. Por lo tanto, tras las dos rondas de evaluación fue posible el consenso en 43 de los 55 ítems (un 78,2%): 40 en el acuerdo y 3 en el desacuerdo.

**Bloque I. Tratamiento antibiótico empírico del paciente con neutropenia febril.** Los miembros del panel consideran esencial la instauración del tratamiento antibiótico de manera temprana, una vez recogidas las muestras para estudios y cultivos microbiológicos y la adecuación del tratamiento empírico del paciente con NF a los patrones de resistencia y la epidemiología bacteriana local. Hubo consenso en incluir a las bacterias grampositivas entre los principales causantes de infección en el paciente neutropénico con fiebre, sin olvidar la emergencia de otras bacterias, especialmente de bacilos gramnegativos, como las enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y/o de carbapenemasas, entre varios microorganismos con problemas de multiresistencia. En la evaluación inicial del paciente con NF se recomienda el uso de algún sistema de puntuación (o *score*) que sirva de clasificación del paciente en bajo o alto riesgo de infección, como por ejemplo propone el índice MASCC (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*)<sup>5</sup>. En enfermos de bajo riesgo, el panel apoya la recomendación de considerar un tratamiento antibiótico por vía oral y un seguimiento domiciliario. En estos pacientes se considera que la terapia más indicada es la combinación de una fluoroquinolona con amoxicilina/ácido clavulánico, puesto que no deben haberse sometido a exposición de profilaxis antibiótica previa. En los pacientes con NF de alto riesgo se señala que el tratamiento empírico inicial debe incluir un antibiótico beta-lactámico con actividad frente a bacilos gramnegativos, tanto enterobacterias como bacilos gramnegativos no fermentadores, y, entre ellos, especialmente frente a *Pseudomonas aeruginosa*. Por otra parte, los panelistas estuvieron de acuerdo en no recomendar el uso de ceftazidima en monoterapia por su baja eficacia ante *P. aeruginosa*, ante cepas de enterobacterias productoras de BLEE y ante grampositivos (tanto frente a estafilococos resistentes a meticilina como enterococos).

Respecto a las terapias combinadas, el panel reconoce que la adición de un aminoglucósido al tratamiento antibiótico empírico en monoterapia con beta-lactámicos con actividad frente a *P. aeruginosa* no aporta beneficio clínico y sí una mayor tasa de efectos adversos. Sin embargo, también se está de acuerdo en que, en casos de sepsis grave o de *shock* séptico, debería considerarse la adición de aminoglucósidos (especialmente tobramicina o amikacina) al régimen inicial con agentes beta-lactámicos. Por otra parte, el panel estuvo de acuerdo en

**Tabla 1** Resultados del bloque I: tratamiento antibiótico empírico del paciente con neutropenia febril.

Nº de ítem	Mediana	Rango intercuartílico	% de panelistas en contra <sup>1</sup>	Resultado final
1. El comienzo inmediato del tratamiento antibiótico, una vez realizada la toma de muestras para los estudios microbiológicos, es una medida esencial en el manejo de la fiebre/infección en el paciente neutropénico.	9	0	2,1	Aceptada
2. Los protocolos de política antibiótica de mi hospital tienen en cuenta la epidemiología bacteriana y los patrones de resistencia locales en las recomendaciones de tratamiento empírico del paciente con neutropenia febril.	8	2	20,8	Aceptada
3. La elección del tratamiento empírico del paciente con neutropenia febril en la práctica habitual tiene en cuenta los patrones de resistencia y la epidemiología bacteriana local.	8	2	22,4	Aceptada
4. En la valoración del tratamiento antibiótico empírico inicial de los pacientes con neutropenia febril es útil la clasificación del paciente en bajo o alto riesgo según el índice MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer).	8	2	22,9	Aceptada
5. El tratamiento empírico inicial de los pacientes con neutropenia febril de alto riesgo debe incluir un antibiótico betalactámico con actividad frente a bacilos gramnegativos, tanto enterobacterias como no fermentadores, y, entre ellos, frente a <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	9	0	2,1	Aceptada
6. No se recomienda el uso de ceftazidima en monoterapia en el tratamiento empírico de la neutropenia febril por la alta tasa de resistencias que <i>Pseudomonas aeruginosa</i> tiene a este antibiótico en nuestro medio.	8	3	26,5	Aceptada
7. Se puede considerar un tratamiento antibiótico por vía oral y un seguimiento domiciliario o ambulatorio en algunos pacientes con neutropenia febril clasificados de bajo riesgo (MASCC $\geq$ 21).	8	2	8,2	Aceptada
8. En caso de indicar un tratamiento por vía oral en un paciente con episodio de neutropenia febril de bajo riesgo (MASCC $\geq$ 21) la terapia más indicada es la combinación de una fluoroquinolona con amoxicilina/ácido clavulánico.	8	2	16,0	Aceptada
9. Las bacterias grampositivas se incluyen entre los principales responsables de infección en el paciente neutropénico con fiebre.	8	1	10,4	Aceptada
10. La mayoría de los estafilococos negativos para la coagulasa (ECN) con implicación patógena son resistentes a metilicina (> 60%) y, por ello, al resto de betalactámicos.	8	2	16,0	Aceptada
11. La alta presencia de bacterias grampositivas resistentes a la metilicina en el paciente con neutropenia febril obliga al uso empírico en primera línea de antibióticos con actividad frente a dichos microorganismos.	3	1	25,0	Rechazada
12. Las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son actualmente una causa frecuente de infección en el paciente neutropénico con fiebre.	7	0	23,3	Aceptada
13. Debe considerarse el uso de fármacos anti-grampositivos en el régimen empírico inicial del paciente con neutropenia febril en caso de presentar sospecha de infección estafilocócica (por ejemplo, infección del catéter, infección cutánea o de tejidos blandos, mucositis intensa, etc.).	9	1	4,2	Aceptada
14. Debe considerarse la adición simultánea de aminoglucósidos y fármacos activos anti-grampositivos al régimen basal con betalactámicos en caso de sepsis grave o de shock séptico.	9	0	2,0	Aceptada

<sup>1</sup>% de panelistas en contra = porcentaje de panelistas que puntúan fuera de la región de tres puntos que contiene la mediana ([1-3], [4-6], [7-9]).

**Tabla 2** Resultados del bloque II: mecanismos de acción, toxicidad y sinergia de los antibióticos en los pacientes con neutropenia febril

Nº de ítem	Mediana	Rango intercuartílico	% de panelistas en contra <sup>1</sup>	Resultado final
15. Para el tratamiento de la infección bacteriana en el paciente neutropénico es preferible emplear antibióticos con actividad bactericida.	9	1	4,0	Aceptada
La actividad bactericida de los siguientes antibióticos es suficiente como para recomendarla en el tratamiento de la neutropenia febril:				
16. Vancomicina.	7	2	27,1	Aceptada
17. Teicoplanina.	7	0	11,9	Aceptada
18. Daptomicina.	8	1	14,3	Aceptada
19. La adición de un aminoglucósido puede incrementar la actividad bactericida de los antibióticos con actividad frente a grampositivos multirresistentes.	7	0	13,6	Aceptada
20. La adición de un aminoglucósido puede incrementar la actividad bactericida de los antibióticos betalactámicos con actividad frente a gramnegativos multirresistentes.	8	2	8,0	Aceptada
21. La adición de un aminoglucósido al tratamiento antibiótico empírico en monoterapia con betalactámicos con actividad frente a <i>Pseudomonas aeruginosa</i> no aportan beneficio clínico y si una mayor tasa de efectos adversos.	8	3	25,6	Aceptada
Los siguientes antibióticos presentan una gran sinergia con los betalactámicos o aminoglucósidos:				
22. Vancomicina.	6	2	50,0	No consenso
23. Teicoplanina.	7	2	44,2	No consenso
24. Daptomicina.	7	2	32,6	Aceptada
25. Linezolid.	7	2	41,9	No consenso
26. La combinación de vancomicina y un aminoglucósido se debería evitar por su posible toxicidad renal.	7	1	23,3	Aceptada
27. Linezolid debe usarse con precaución en los pacientes neutropénicos debido a su potencial toxicidad medular.	7	1	23,3	Aceptada

<sup>1</sup>%Panelistas en contra" = porcentaje de panelistas que puntúan fuera de la región de tres puntos que contiene la mediana ([1-3], [4-6], [7-9]).

que no está indicado el uso empírico de antibióticos con actividad específica frente a microorganismos grampositivos en la primera línea del tratamiento, salvo en caso de presentar sospecha de infección estafilocócica o en caso de sepsis grave o de *shock* séptico.

**Bloque II. Mecanismos de acción, toxicidad y sinergia de los antibióticos en los pacientes con NF.** Para el tratamiento de la infección bacteriana en el paciente neutropénico el panel consideró preferible emplear antibióticos con actividad bactericida. Además, se consideró que vancomicina, teicoplanina y daptomicina son antibióticos con actividad antimicrobiana principalmente bactericida, en grado suficiente como para recomendarlos en el tratamiento de la NF. Respecto a los antibióticos anti-grampositivos que presentan sinergia eficaz con los beta-lactámicos o aminoglucósidos, sólo la daptomicina alcanzó un consenso positivo, aunque con el rechazo del 32,6% de los panelistas. Se resaltó el hecho de que la combinación de vancomicina con un aminoglucósido debería evitarse por su posible toxicidad renal, y que linezolid debe usarse con precaución en tratamientos prolongados en pacientes neutropénicos

debido a su potencial mielotoxicidad y neurotoxicidad. Ante la cuestión de qué hacer si hubiera que añadir un antibiótico con actividad frente a microorganismos grampositivos multirresistentes en un paciente neutropénico con bacteriemia, atendiendo a un foco infeccioso vascular y/o sistémico, los antibióticos que alcanzaron un consenso positivo y favorable fueron vancomicina y daptomicina.

**Bloque III. Modificaciones del tratamiento antibiótico en el curso de la neutropenia febril.** Si la evolución es favorable (descenso de curva térmica hasta la apirexia, mejoría clínica progresiva y descenso de los reactantes de fase aguda, como PCR- proteína C reactiva- y/o PCT –procalcitonina-) el panel aceptó que podría ser retirado el tratamiento antibiótico empírico al 5º-7º día de apirexia, aunque persistiera la neutropenia (siempre y cuando se cumplieran las premisas de encontrarse sin foco clínico infeccioso y con resultados microbiológicos negativos). Sin embargo, el panel rechazó que los reactantes de fase aguda (PCR, PCT) debieran ser usados de forma rutinaria como única herramienta para guiar las decisiones en el manejo del paciente con NF respecto al uso de

**Tabla 3** Resultados del bloque III: modificaciones del tratamiento antibiótico en el curso de la neutropenia febril

Nº de ítem	Mediana	Rango intercuartílico	% de panelistas en contra <sup>1</sup>	Resultado final
28. Si la evolución del paciente con neutropenia febril es favorable (apirexia, mejoría clínica y descenso de reactantes de fase aguda), se podría retirar el tratamiento antibiótico empírico al 5º-7º día de apirexia aunque persista la neutropenia (sin foco clínico infeccioso y resultado microbiológico negativo).	7	1	15,9	Aceptada
29. Los reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, procalcitonina) deben ser usados de forma rutinaria para guiar las decisiones en el manejo del paciente con neutropenia febril respecto al uso de antibióticos.	3	0	23,3	Rechazada
En un paciente neutropénico que persiste febril al 3º-5º día de monoterapia con un betalactámico, en ausencia de foco infeccioso y resultado microbiológico negativo o en curso:				
30. Añadiría un tratamiento antibiótico activo frente a grampositivos (ECN en especial).	7	3	28,6	Aceptada
31. Añadiría un tratamiento antibiótico activo frente a gramnegativos.	3	4	39,5	No consenso
32. Añadiría ambos tratamientos antibacterianos (anti-gramnegativo y anti-grampositivo).	3	3	36,4	No consenso
33. No añadiría ningún antibiótico.	2	6	30,2	No consenso
34. Añadiría un tratamiento antifúngico empírico.	7	2	42,9	No consenso
Si tuviera que añadir al betalactámico un antibiótico con actividad para microorganismos grampositivos multirresistentes en un paciente con bacteriemia, atendiendo a un foco infeccioso vascular/sistémico optaría por:				
35. Vancomicina.	7	1	29,5	Aceptada
36. Teicoplanina.	7	1	34,1	No consenso
37. Daptomicina.	8	3	24,5	Aceptada
38. Linezolid.	7	2	50,0	No consenso
39. En un paciente con fiebre persistente de origen desconocido, en ausencia de datos clínicos de sepsis, habría que esperar hasta recibir el resultado del hemocultivo para decidir qué antibiótico se añade o se modifica.	6	4	72,7	No consenso
Las siguientes guías internacionales actuales sobre tratamiento antibiótico en el paciente neutropénico responden a las necesidades clínicas de los médicos de nuestro medio:				
40. IDSA.	7	1	24,0	Aceptada
41. ECIL.	7	1	24,0	Aceptada
42. Sería aconsejable disponer de una guía española actualizada sobre tratamiento antibiótico en el paciente neutropénico.	9	1	14,0	Aceptada

<sup>1</sup>% de panelistas en contra" = porcentaje de panelistas que puntúan fuera de la región de tres puntos que contiene la mediana ([1-3], [4-6], [7-9]).

antibióticos. Cuando el paciente neutropénico persiste febril al 3º-5º día de monoterapia con un beta-lactámico, en ausencia de foco infeccioso y resultados microbiológicos negativos o en curso, el panel consideró que se podría considerar la adición de un tratamiento antibiótico activo frente a cocos grampositivos, especialmente frente a estafilococos coagulasa-negativos (ECN), sin olvidar otros microorganismos muy relevantes como *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp, *Corynebacterium* spp, etc. No se llegó a un consenso respecto a la asociación de otros antimicrobianos. El panel consideró que las guías internacionales actuales sobre NF e infección del CV<sup>1,8</sup> responden a las

necesidades clínicas en nuestro medio, aunque aconseja disponer de unas guías nacionales actualizadas sobre tratamiento de ambos procesos en el paciente neutropénico.

**Bloque IV. Infecciones de catéter vascular central en el ámbito hematológico.** En un paciente con NF e infección no complicada del catéter vascular central (CVC) por ECN, el panel recomendó mantener el catéter usando antibióticos sistémicos intravenosos por otra vía de acceso vascular y proceder al sellado con antibióticos del catéter infectado. El panel consensuó las opciones de vancomicina, daptomicina y linezolid como antibióticos que pueden esterilizar eficazmente el CV en el sellado.

**Tabla 4** Resultados del bloque 4: infecciones de catéter vascular central en el ámbito hematológico

Nº de ítem	Mediana	Rango intercuartílico	% de panelistas en contra <sup>1</sup>	Resultado final
En un paciente con neutropenia febril e infección no complicada del catéter vascular central (CVC) por ECN optaría por:				
43. Mantener el catéter usando antibióticos sistémicos intravenosos.	7	2	28,0	Aceptada
44. Mantener el catéter usando antibióticos sistémicos intravenosos por otra vía de acceso vascular y proceder al sellado antibiótico del catéter.	7	1	20,0	Aceptada
45. Retirar el catéter.	3	3	29,2	Rechazada
46. En un paciente con neutropenia febril e infección del catéter por un bacilo gramnegativo el sellado antibiótico del catéter no está indicado y se debe retirar el CVC.	7	5	45,5	No consenso
47. La actividad sobre biopelículas de los glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina) es insuficiente para erradicar infecciones por cepas de estafilococo productoras de biopelículas.	7	1	18,6	Aceptada
Los siguientes antibióticos tienen una gran actividad para erradicar infecciones por cepas de estafilococos productoras de biopelículas:				
48. Daptomicina.	8	1	4,1	Aceptada
49. Linezolid.	7	1	20,9	Aceptada
50. La formación de biopelículas en reservorios constituye un problema en la práctica diaria.	8	3	30,6	Aceptada
Los siguientes fármacos esterilizan eficazmente el catéter cuando se procede a su sellado antibiótico:				
51. Vancomicina.	7	2	31,8	Aceptada
52. Teicoplanina.	7	1	39,5	No consenso
53. Linezolid.	7	1	31,8	Aceptada
54. Daptomicina.	8	2	20,0	Aceptada
55. En un paciente hematológico hay que plantearse revisar la medicación para evitar sinergias nefrotóxicas entre distintos fármacos, tanto antibióticos como no antimicrobianos.	9	1	0,0	Aceptada

<sup>1</sup>%de panelistas en contra" = porcentaje de panelistas que puntúan fuera de la región de tres puntos que contiene la mediana ([1-3], [4-6], [7-9]).

Sin embargo, sólo daptomicina y linezolid se consideraron con actividad suficiente como para erradicar infecciones por cepas de estafilococos productoras de biopelículas.

## DISCUSIÓN

En este documento se abordan algunas cuestiones relativas al manejo de los pacientes hematológicos con NF o infecciones del CVC en nuestro medio, especialmente en áreas que no llegan a estar resueltas de manera satisfactoria en las principales guías internacionales. Para ello, se ha empleado el método Delphi modificado<sup>11,12</sup>, llegándose a consensuar cerca del 80% de las cuestiones planteadas.

En el primer bloque se abordó el tratamiento antibiótico empírico del paciente con NF. En este sentido es interesante destacar los cambios que se han ido produciendo a lo largo de las últimas décadas en el espectro de infecciones bacterianas

identificadas en los pacientes neutropénicos. Así, a partir de los años 80 y 90 las bacterias grampositivas se hicieron predominantes<sup>1</sup>. Actualmente, las bacterias gramnegativas han equiparado en porcentaje a los microorganismos grampositivos e incluso vuelven a ser en muchas series la primera causa de infecciones en general, y de bacteriemia en particular, en pacientes neutropénicos<sup>13</sup>. Este continuo cambio epidemiológico hace necesario ir adaptando las recomendaciones sobre el tratamiento antimicrobiano a las particularidades de los patógenos más prevalentes y a su perfil de resistencias.

En la evaluación inicial del paciente con neutropenia y fiebre, el panel recomienda el uso de la clasificación del paciente en bajo o alto riesgo según el índice MASCC<sup>5</sup>. El índice MASCC es un sistema de puntuación que predice el riesgo de complicaciones en pacientes neutropénicos febriles. La máxima puntuación es 26 y una puntuación  $\geq 21$  se asocia a bajo riesgo de complicaciones<sup>5</sup>. El panel apoyó la opción de administración

de un tratamiento antibiótico oral de manera ambulatoria en pacientes con neutropenia de bajo riesgo.

La terapia más indicada en este caso es la combinación de una fluoroquinolona con amoxicilina/ácido clavulánico (en algunas ocasiones intercambiable con cefalosporinas de segunda o tercera generación), salvo que se haya usado una quinolona como profilaxis antibacteriana de la infección en el paciente neutropénico<sup>1</sup>, lo cual no debería ser el caso del paciente con NF de bajo riesgo de infección.

Respecto a la terapia combinada, el uso de aminoglucósidos junto con los beta-lactámicos con actividad frente a *P. aeruginosa* ha sido con frecuencia objeto de debate. Las ventajas de la terapia combinada son la potencial actividad sinérgica contra algunos microorganismos, especialmente los gramnegativos más virulentos, y la necesidad de combatir la reducción de la eficacia y espectro ante la emergencia de cepas multirresistentes. Las principales desventajas del tratamiento combinado son el incremento de los efectos adversos (nefrotoxicidad, ototoxicidad, toxicodermia) y las interacciones farmacológicas<sup>14,15</sup>. En este sentido, el panel recomienda la monoterapia antimicrobiana salvo en casos de sepsis grave o de *shock* séptico, o ante focos infecciosos determinados y conocidos (respiratorio o intraabdominal, por ejemplo), en los que sí se aconseja considerar la asociación de aminoglucósidos al régimen basal con agentes beta-lactámicos. En las guías internacionales también se recomienda el uso de aminoglucósidos de inicio cuando existe una alta sospecha de infección por *P. aeruginosa* o de bacterias gramnegativas multirresistentes, y también en casos de neumonía cuando es el foco de origen del proceso infeccioso<sup>1</sup>.

El uso de fármacos anti-grampositivos en el régimen de tratamiento antibiótico empírico inicial de la NF ha sido siempre un tema controvertido<sup>14</sup>. Los meta-análisis que han comparado el uso o no de vancomicina en el tratamiento empírico de la NF no han demostrado reducciones significativas ni en la duración de la fiebre ni en la mortalidad<sup>16,17</sup>. En población oncológica pediátrica los estudios han mostrado resultados contradictorios<sup>18,19</sup>. A este respecto, el panel consensuó que no se encuentra indicado el uso empírico de antibióticos con actividad frente a grampositivos en la primera línea del tratamiento de la NF. Los ECN, aunque están entre las causas más frecuentes de bacteriemia en los pacientes neutropénicos, no suelen causar un deterioro clínico rápido, ni constituir una causa de amenaza infecciosa vital, por lo que no suele ser necesario un tratamiento urgente inicial con antibióticos que exhiban actividad frente a ECN. Por otra parte, el panel recomendó considerar el uso de fármacos anti-grampositivos en el régimen antibiótico empírico inicial en caso de presentar elevada sospecha de infección estafilocócica (especialmente por *S. aureus*), foco de origen probablemente causado por grampositivos (piel y tejidos blandos, CVC), o en caso de sepsis grave o de *shock* séptico, al igual que muchas de las guías internacionales<sup>17</sup>.

El bloque II trató otro tema controvertido acerca de cuál sería el antibiótico de elección cuando se considerara el uso de un antibacteriano con actividad frente a microorganismos

grampositivos. Algunas guías, como la de NCCN<sup>7</sup>, señalan la vancomicina como el antibiótico de primera elección, reservando daptomicina, linezolid o quinupristina/dalfopristina en pacientes en los que no sea posible usar vancomicina por problemas de intolerancia, alergia o toxicidad de la misma, o en pacientes con una infección documentada por microorganismos con pérdida de sensibilidad a vancomicina<sup>7</sup>. Sin embargo, las guías de la IDSA (*Infectious Disease Society of America*) no ofrecen una recomendación específica en este sentido<sup>15</sup>. En pacientes neutropénicos con cáncer e infección probada o sospechada por microorganismos grampositivos, linezolid demostró una seguridad y eficacia equivalente a vancomicina<sup>20</sup>. Los datos de la eficacia y seguridad de daptomicina en este contexto provienen de estudios observacionales de registro<sup>21</sup>. Sobre esta cuestión el panel consideró que los antibióticos con actividad bactericida suficiente como para ser recomendados en el tratamiento de la NF son vancomicina, teicoplanina y daptomicina. Cuando se preguntó sobre los antibióticos que presentan sinergia con los beta-lactámicos o aminoglucósidos, sólo la daptomicina alcanzó un consenso positivo. Se consideró que la combinación de vancomicina y un aminoglucósido debería evitarse por su posible toxicidad renal y que linezolid debe usarse con precaución en los pacientes neutropénicos debido a su potencial mielotoxicidad. Finalmente, en el caso y momento de añadir un antibiótico con actividad frente a grampositivos multirresistentes en un paciente con bacteriemia, atendiendo a un foco infeccioso vascular y/o sistémico, se consideraron adecuados vancomicina y daptomicina. Debe ser recordado que daptomicina no está indicada en caso de infiltrados pulmonares o de neumonías francas en el seno de la NF, debido a la inhibición de su actividad antimicrobiana causada por el secuestro que lleva a cabo sobre la misma el surfactante pulmonar<sup>21</sup>.

En el bloque III se trataba de responder la pregunta clínica de cómo modificar la pauta de antibióticos según la evolución del enfermo. Con evolución favorable, el panel consideró que se podría retirar el antibiótico empírico al 5º-7º día de apirexia, aunque persistiera la neutropenia (siempre y cuando no se documentara un foco clínico infeccioso y siendo los resultados microbiológicos negativos). Por otra parte, se planteó la pregunta de qué hacer cuando el paciente neutropénico persistiera febril al 3º-5º día de monoterapia con un agente beta-lactámico, en ausencia de foco infeccioso y con resultados microbiológicos negativos o en curso. La recomendación que hacen distintas guías es que, en pacientes hemodinámicamente inestables, se debe ampliar el espectro de los agentes antimicrobianos para cubrir posibles problemas de resistencias de bacterias grampositivas, gramnegativas, anaerobios y hongos<sup>1</sup>. En pacientes estables persistieron dudas de cuál sería la mejor pauta a seguir. Los estudios en estos pacientes no han demostrado beneficio en la adición de vancomicina<sup>22</sup> o teicoplanina<sup>23</sup>.

Sin embargo, el panel consensuó (con un 28,6% de panelistas "discordantes") que se podría considerar la adición de un tratamiento antibiótico activo frente a grampositivos (especialmente sobre ECN) en este grupo de pacientes en los que persiste la fiebre. No se llegó a un consenso cuando se evaluaron otras posibilidades de tratamiento.

El último bloque se centró en las infecciones de CVC en el ámbito hematológico. En este contexto las decisiones son complejas, especialmente la decisión de retirar o no el catéter. Cuando existe una bacteriemia relacionada con el CV y está causada por *S. aureus*, *P. aeruginosa*, hongos como los del género *Candida*, o micobacterias (normalmente atípicas o no tuberculosas), se recomienda la retirada del catéter y tratamiento antibiótico sistémico durante al menos 14 días<sup>1</sup>. La IDSA también recomienda la retirada del CV cuando existen signos de infección relacionados con el catéter. Por otra parte, en un paciente estable, no está indicado retirar el catéter cuando no existe evidencia clínica ni microbiológica de infección<sup>5,6</sup>. Tampoco es necesaria la retirada del catéter en bacteriemias relacionadas con el catéter de larga duración causadas por ECN y sin signos locales de infección<sup>1,5</sup>, y así lo ha considerado también nuestro panel. En caso de optar por la no retirada del CV, las guías IDSA más recientes recomiendan un tratamiento antibiótico sistémico con o sin sellado antibiótico del catéter<sup>1</sup>. Sin embargo, el panel de expertos recomienda mantener el catéter usando antibióticos sistémicos intravenosos por otra vía de acceso vascular diferente y proceder al sellado antibiótico del catéter implicado en la infección. Para este sellado se ha utilizado clásicamente vancomicina, o como alternativa teicoplanina. Sin embargo los glucopéptidos han demostrado una eficacia muy pobre en la erradicación de estafilococos productores de biopelículas en la superficie de los catéteres<sup>24</sup>. En este sentido, el panel consideró las opciones de vancomicina, daptomicina y linezolid para esterilizar el catéter cuando se procede a su sellado antibiótico, pero solo daptomicina y linezolid en caso de cepas de estafilococos productoras de biopelículas. Conviene añadir que los estudios *in vitro* han mostrado que daptomicina tiene una mayor actividad erradicadora de SARM asociado a biopelículas que linezolid<sup>25</sup>.

Debido al incremento preocupante de las resistencias bacterianas y al limitado arsenal terapéutico de escasez de nuevos antibióticos, los regímenes empíricos deberán ser diseñados muy cuidadosamente en los pacientes con NF, sin olvidar los programas más efectivos de control de la infección. En este sentido, se observa el compromiso de recientes paneles de expertos de escala europea confeccionando guías de manejo de la NF en cuanto al tratamiento empírico se refiere<sup>26</sup>. Esta antibioterapia empírica debe establecerse en base a la epidemiología local de las resistencias y a los factores de riesgo intrínsecos al huésped para adquirir estas bacterias multirresistentes así como los elementos de riesgo para un curso clínico complicado.

El presente consenso y documento de recomendaciones tiene las limitaciones propias de la metodología Delphi modificada, como son la dificultad para matizar o aclarar las valoraciones personales expresadas y el hecho de no ser un método exento de posibles influencias de sus promotores, principalmente en la elección del panel de expertos y en la discusión de los resultados. Sin embargo, estas limitaciones se han tratado de solventar en lo posible a través de una selección del comité científico avalada por la autoría de publicaciones científicas en el tema, la elección de los panelistas por el método de "bola de nieve" y por el hecho de que el análisis e interpretación de resultados se realizó por una entidad externa que el comité científico supervisó.

En resumen, el presente documento ofrece algunas recomendaciones en cuanto al adecuado manejo de la bacteriemia y de las infecciones por CV en los pacientes hematológicos con neutropenia, y aclara también algunos de los aspectos controvertidos aún presentes en las guías internacionales más recientes. El desarrollo de unas directrices nacionales adaptadas a las circunstancias epidemiológicas propias sería de gran utilidad para los clínicos que tratan a estos pacientes.

## AGRADECIMIENTOS

A los panelistas encuestados, por su participación como expertos en la encuesta Delphi (véase Anexo). A la Unidad de Investigación y Consultoría de Luzán 5 (Madrid) por la asistencia al comité científico en las tareas de diseño del proyecto, análisis estadístico y obtención de resultados finales.

## FINANCIACIÓN

Novartis España ha promocionado el presente proyecto sin participar en el diseño, análisis de datos, ni en la redacción del presente artículo.

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no presentan conflicto de intereses.

## ANEXO (PANEL DE EXPERTOS)

Carmen Albo López, Itzasqun Alonso Aldama, Jesús Arias Sampedro, José Ramón Azanza Perea, Joan Bargay Lleonart, Montserrat Batlle Manssana, José Luis Bello López, Ángeles Bendaña López, Lauren Benito, Juan Miguel Bergua Burgués, Miguel Cabezudo Moreno, Marisa Calabuig Muñoz, Luis Felipe Casado Montero, Raúl Córdoba Mascuñano, Rafael de la Camara Llanza, Ignacio de la Fuente Graciani, Javier de la Serna, M<sup>a</sup> Pilar Delgado Beltrán, Lourdes Escoda Teigell, Pascual Fernández Abellán, David Gallardo Giral, Raimundo García Boyero, M<sup>a</sup> Ángeles Goñi Herranz, José M. Guinea de Castro, Inmaculada Heras Fernando, Isidro Jarque Ramos, Manuel Jurado Chacón, Esperanza Lavilla Rubira, Manolo Lizasoain Hernández, Guillermo Martín Aragónés, Rodrigo Martino Bofarull, M<sup>a</sup> Carmen Mateos Rodríguez, Josep Mensa Pueyo, Silvia Negri Arjona, Andrés Novo García, Teresa Olave Rubio, Rocio Parody Porras, Sonia Piernas Pontanilla, José Rifón Roca, Álvaro Rodríguez Pérez, Rafael Rojas Contreras, Montserrat Rovira Tarrats, Daniel Rubio Félix, Isabel Ruiz Camps, Miguel Salavert Lleti, Raquel Saldaña Moreno, Jaime Sanz Caballer, José Luis Sastre Moral, Carlos Solano Vercet, Maricel Subira Caselles, David Valcarcel Ferreiras, Carlos Vallejo Llamas, Lourdes Vázquez López, Lucrecia Yáñez San Segundo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, 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(4):e56-93.
2. 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.
  3. Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Baño J, Salavert-Lleti M. [Guidelines for the diagnosis and treatment of patients with bacteriemia. Guidelines of the Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25(2):111-30.
  4. León C, Ariza J. [Guidelines for the treatment of short-term intravascular catheter-related infections in adults; SEMIC-SEMICYUC Consensus Conference]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22(2):92-101.
  5. De Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v252-6.
  6. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49(1):1-45.
  7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. [citado 18 de enero de 2013]. Recuperado a partir de: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#detection](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#detection)
  8. European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) [Internet]. [citado 21 de enero de 2013]. Recuperado a partir de: <http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Pages/ECIL.aspx>
  9. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial Prophylaxis and Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2013;31(6):794-810.
  10. Wintenberger C, Epaulard O, Hincky-Vitrat V, Brion JP, Recule C, François P, et al. Outcome of central venous catheter-related bacteraemia according to compliance with guidelines: experience with 91 episodes. *J Hosp Infect* 2012;80(3):245-51.
  11. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ* 1995;311(7001):376-80.
  12. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual | RAND [Internet]. [citado 16 de enero de 2013]. Recuperado a partir de: [http://www.rand.org/pubs/monograph\\_reports/MR1269.html](http://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR1269.html)
  13. Gudiol C, Bodro M, Simonetti A, Tubau F, González-Barca E, Cisnal M, et al. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect* 2013;19(5):474-9.
  14. Jarque I, Salavert M, Sanz MA. [Management of febrile neutropenic patients]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23 Suppl 5:24-9.
  15. Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropaenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD003038.
  16. Paul M, Borok S, Fraser A, Vidal L, Leibovici L. Empirical antibiotics against Gram-positive infections for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2005;55(4):436-44.
  17. Vardakas KZ, Samonis G, Chrysanthopoulou SA, Bliziotis IA, Falagas ME. Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2005;5(7):431-9.
  18. Shenep JL, Hughes WT, Roberson PK, Blankenship KR, Baker DK Jr, Meyer WH, et al. Vancomycin, ticarcillin, and amikacin compared with ticarcillin-clavulanate and amikacin in the empirical treatment of febrile, neutropenic children with cancer. *N Engl J Med* 1988;319(16):1053-8.
  19. Granowetter L, Wells H, Lange BJ. Ceftazidime with or without vancomycin vs. cephalothin, carbenicillin and gentamicin as the initial therapy of the febrile neutropenic pediatric cancer patient. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7(3):165-70.
  20. Jaksic B, Martinelli G, Perez-Oteyza J, Hartman CS, Leonard LB, Tack KJ. 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.
  21. Salavert M, Calabuig E. [Role of daptomycin in the treatment of infections in patients with hematological malignancies]. *Med Clin (Barc)* 2010;135 Suppl 3:36-47.
  22. Cometta A, Kern WV, De Bock R, Paesmans M, Vandenberghe M, Crokaert F, et al. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis* 2003;37(3):382-9.
  23. Erjavec Z, De Vries-Hospers HG, Laseur M, Halie RM, Daenen S. A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of empirical teicoplanin in febrile neutropenia with persistent fever after imipenem monotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2000;45(6):843-9.
  24. Raad I, Hanna H, Maki D. Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention, and management. *Lancet Infect Dis* 2007;7(10):645-57.
  25. Raad I, Hanna H, Jiang Y, Dvorak T, Reitzel R, Chaiban G, et al. Comparative activities of daptomycin, linezolid, and tigecycline against catheter-related methicillin-resistant *Staphylococcus bacteremic* isolates embedded in biofilm. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(5):1656-60.
  26. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013;98(12):1826-35.