

## Principales bacterias aisladas en cultivos de pacientes con leucemia aguda (2011)

Álvaro Cabrera-García,\* Carolina Balderas-Delgado,\* Humberto Castellanos-Sinco,\* Irma Olarte-Carrillo,\*\*\* Adolfo Martínez-Tovar,\*\*\* María Luisa Hernández-Sánchez,\*\* Juan Collazo-Jaloma,\* Carlos Martínez-Murillo,\* Christian Omar Ramos-Peñafiel\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** la frecuencia de aislamiento de bacterias en pacientes con neutropenia es baja; *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y las diferentes especies de *Staphylococcus* son las más frecuentes.

**Material y método:** estudio prospectivo, longitudinal, observacional y prolectivo en el que se analizaron los resultados de la toma de cultivos semanales (nasal, faríngeo, sangre, urocultivo y coprocultivo) de pacientes con leucemia aguda durante la etapa de inducción en un periodo de nueve meses.

**Resultados:** se estudiaron 67 casos, en su mayoría de leucemia linfoblástica aguda (n=55). Las bacterias aisladas con mayor frecuencia fueron las grampositivas (56%) [*S. epidermidis* (32%)], seguidas de las gramnegativas (*Escherichia coli* (14.7%)). Los principales sitios de aislamiento fueron la cavidad nasal, la faringe y la sangre. La frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* fue de 3%. La resistencia a los antibióticos se observó, principalmente, para ciprofloxacino, en especial de *Pseudomonas aeruginosa* (67%) a diferencia de piperacilina-tazobactam y cefepime en donde la sensibilidad fue, incluso, de 85%. *Escherichia coli* fue la más sensible a imipenem, meropenem y amikacina (95, 50 y 86%, respectivamente). Todos los estafilococos tuvieron alta sensibilidad a vancomicina (> 90%).

**Conclusión:** la estrategia de toma semanal de cultivos incrementó la frecuencia de aislamiento de bacterias (86.6 %); la cavidad nasal fue el sitio de donde más se aislaron y *E. coli* la bacteria más aislada. La sensibilidad a piperacilina-tazobactam, cefepime y los carbapenem sigue siendo alta, lo que sustenta su utilidad como tratamientos de primera línea en pacientes con neutropenia febril.

**Palabras clave:** leucemia aguda, cultivos bacterianos, neutropenia, cáncer.

### ABSTRACT

**Background:** The frequency of bacteria isolates in patients with febrile neutropenia is low. *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and the different species of *Staphylococcus* are the most frequent.

**Material and methods:** Retrospective, Observational and Prolective study. The results of weekly cultures (nasal cavity, pharynx, blood) of patients with acute leukemia during the induction phase studied.

**Results:** 67 patients were studied, mostly ALL (n=55). The most frequent bacteria were Gram-positive (56%) [*Staphylococcus epidermidis* (32%)], followed by Gram-negative (*Escherichia coli* [14.7%]). The main site where bacteria were isolated was the nasal cavity followed by pharynx and blood. The frequency of *Pseudomonas aeruginosa* was 3% unlike Piperacillin-Tazobactam and Cefepime in which the sensitivity was 85%. For *Escherichia coli* the main sensitivity were for imipenem, meropenem and amikacin (95, 50 y 85% respectively). All *Staphylococci* were sensitive to vancomycin (>90%).

**Conclusion:** Weekly samples strategy increases the frequency of bacterial isolates (86.6%), the nasal cavity being the main site. When we exclude these cases, *E. coli* was the most frequent bacteria. Sensitivity to Piperacillin-Tazobactam, Cefepime and Carbapenems is high which supports its use as first-line treatment in febrile neutropenia.

**Key words:** Acute leukemia, bacterial cultures, neutropenia, and cancer.

\* Servicio de Hematología.

\*\* Servicio de Infectología.

\*\*\* Laboratorio de Biología Molecular, Servicio de Hematología. Hospital General de México OC, México, DF

Recibido: agosto 2012. Aceptado: agosto 2012.

Correspondencia: Camino a Chapultepec 2C, Cofradía de San Miguel. Cuautitlán Izcalli 54715, Estado de México. Correo electrónico: leukemiachop@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Cabrera-García A, Balderas-Delgado C, Castellanos-Sinco H, Olarte-Carrillo I, Martínez-Tovar A, y col. Principales bacterias aisladas en cultivos de pacientes con leucemia aguda (2011). Rev Hematol Mex 2012;13(3):102-107.

La sepsis es la principal causa de muerte en pacientes con cáncer que reciben regímenes de tratamiento intensivo. Su severidad se relaciona directamente con el tipo de neoplasia, la profilaxis antibiótica, el apoyo con factores estimulantes de la hematopoyesis y la resistencia antibiótica.<sup>1-3</sup> Entre las neoplasias hemato-oncológicas, los regímenes intensivos de tratamiento para leucemia aguda son los de mayor riesgo de episodios de neutropenia febril.<sup>4,5</sup> En leucemia mieloide aguda, Fanci y colaboradores reportaron una frecuencia de episodios febriles de 66 y 64% en pacientes menores y mayores de 60 años de edad, respectivamente; en este estudio sólo se logró aislar algún agente microbiano en 53 y 44% (bacteremia y sin bacteremia).<sup>6</sup> La frecuencia de bacterias es variable, pero las gramnegativas (*Escherichia coli*) son las principales, seguidas de las grampositivas (*Staphylococcus*) y hongos.<sup>7,8</sup> De las bacterias grampositivas *Staphylococcus aureus* es uno de los principales agentes causales y se asocia con infecciones en sitios de punción y accesos vasculares, en cambio los Enterococci se asocian más con colonización.<sup>9</sup>

La frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* es baja, Mebis y sus colaboradores, en su serie de 3,624 bacterias aisladas, reportaron una frecuencia de 3.8% y resistentes a quinolonas en 66% de los casos (ciprofloxacino).<sup>10</sup> Esto es sumamente importante porque la mayor parte de los regímenes de profilaxis son con quinolonas (ciprofloxacino y levofloxacino).<sup>11,12,13</sup> Debido a la baja frecuencia de cultivos positivos, los esquemas de tratamiento de los episodios de neutropenia casi siempre son empíricos.<sup>14</sup> En nuestro hospital, en congruencia con los reportes previos *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* son las bacterias aisladas con mayor frecuencia.<sup>15</sup> Del mes de marzo al de diciembre de 2011 se implantó una nueva estrategia para incrementar el porcentaje de aislamientos de agentes antimicrobianos; en este artículo se exponen los resultados del primer año de seguimiento.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo, longitudinal, prolectivo y observacional efectuado con el propósito de evaluar la implantación de una nueva estrategia de toma de cultivos en pacientes con leucemia aguda de novo (leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda) que recibirían un régimen de

quimioterapia de inducción. El periodo de estudio fue de nueve meses.

### Toma de cultivos

La toma de cultivos fue semanal en el transcurso del primer mes de tratamiento (días 1, 8, 15, 22). Se tomaron cultivos de sangre y de diversas cavidades (oral, exudado nasal, coprocultivo, urocultivo). La toma fue independiente de si los pacientes tenían o no fiebre.

### Esquema de tratamiento

Los pacientes con leucemia linfoblástica aguda recibieron dosis hiperfraccionadas de ciclofosfamida, vincristina, adriamicina y dexametasona (Hyper-CVAD) y quienes padecían leucemia mieloide aguda recibieron el esquema 7 + 3 [arabinósido de citosina con daunorrubicina].

### Análisis estadístico

Para establecer la frecuencia de las diferentes bacterias se utilizó estadística descriptiva, sensibilidad y momento de aparición. Para su análisis, la muestra se dividió en dos subgrupos según las semanas de tratamiento (menos de dos semanas y más de dos semanas). Mediante un ensayo de T de Student se estableció si existió una diferencia de medias en ambos subgrupos, para el número de cultivos positivos y para los gérmenes grampositivos o gramnegativos. Se consideró estadísticamente significativo un valor de *p* igual o menor a 0.05, a un intervalo de confianza del 95%.

## RESULTADOS

Entre los meses de marzo y diciembre de 2011 se estudiaron 67 pacientes con leucemia aguda, que iniciaron tratamiento intensivo en el Departamento de Hematología del Hospital General de México. El 82.1% de los pacientes correspondió a leucemia linfoblástica aguda (n=55) y 17.9% a leucemia mieloide aguda (n=12).

Del total de pacientes, a 86.6% (n=58) se le aisló alguna bacteria durante las cuatro semanas de estancia, sólo 13.4% (n= 9) permaneció sin crecimiento bacteriano.

De los 165 cultivos, 30 se reportaron sin crecimiento bacteriano, en 43.6% (n=72) se aisló una bacteria grampositiva y en 38.2% una bacteria gramnegativa. Los principales sitios de aislamiento de bacterias y la ronda en la que se aislaron se describe en el Cuadro 1 y la frecuencia de bacterias aisladas en el Cuadro 2.

**Cuadro 1.** Sitios en los que se aislaron gérmenes y su relación con la ronda de toma de cultivos

Ronda	Sitio					Total
	Coprocultivo	Faringe	Hemocultivo	Nasal	Urocultivo	
Primera ronda	1 (2.4%)	11 (26.2%)	7 (16.7%)	18 (42.9%)	5 (11.9%)	42 (100%)
Segunda ronda	0	11 (26.2%)	7 (16.7%)	11 (26.2%)	5 (11.9%)	42 (100%)
Tercera ronda	0	6 (25%)	5 (20.8%)	8 (33.3%)	4 (16.7%)	24 (100%)
Cuarta ronda	0	6 (37.5%)	4 (25%)	6 (37.5%)	0	16 (100%)
Cultivos en rondas consecutivas	0	2 (22.2%)	2 (22.2%)	2 (22.2%)	3 (33.3%)	9 (100%)
Cultivos negativos						30

**Cuadro 2.** Principales bacterias aisladas por orden alfabético

Bacteria	n	%
Acinetobacter baumannii	3	1.8
Acinetobacter iwoffii	1	0.6
Alcaligenes faecalis	1	0.6
Cedecea davisae	1	0.6
Citrobacter freundii	2	1.2
Corynebacterium	1	0.6
Empedobacter brevis	1	0.6
Enterobacter cloacae	1	0.6
Enterococcus faecalis	2	1.2
Enterococcus faecium	5	3
Escherichia coli	20	12.1
Klebsiella pneumoniae	4	2.4
Klebsiella oxytoca	1	0.6
Morganella Morgani	2	1.2
Pseudomona aeruginosa	5	3
Serratia marcescens	2	1.2
Staphylococcus aureus	17	10.3
Staphylococcus epidermidis	40	24.2
Staphylococcus haemolyticus	10	6.1
Staphylococcus hominis	4	2.4
Stenotrophomona maltophilia	7	4.2
Streptococcus pyogenes	1	0.6
Cultivos sin desarrollo	30	18.2
Total	165	100

**Bacterias grampositivas**

La principal bacteria grampositiva aislada fue *Staphylococcus epidermidis* (24.2%) seguido de *Staphylococcus aureus* (10.3%) y *Staphylococcus haemolyticus* (6.1%). Los sitios de mayor aislamiento fueron la cavidad nasal, la faringe y la sangre.

La sensibilidad de las bacterias grampositivas se describe en el Cuadro 3 donde la principal fue a linezolid seguida de vancomicina.

**Bacterias gramnegativas**

*Escherichia coli* fue la bacteria aislada con mayor frecuencia (12.1%), seguida de *Klebsiella pneumoniae* (2.4%),

*Stenotrophomona maltophilia* (4.2%) y *Pseudomonas aeruginosa* (3%). El espectro general de sensibilidad se describe en el Cuadro 4.

***Pseudomonas aeruginosa***

Se aisló en 3%, y el principal sitio de aislamiento fue la cavidad oral. La sensibilidad a cefepime y ceftazidima fue constante (85 y 71%, respectivamente). Las fluoroquinolonas, como levofloxacin (57%) y ciprofloxacino mostraron una sensibilidad menor (43%) en comparación con antibióticos como piperacilina-tazobactam y cefepime (85%).

**Otras especies**

El aislamiento de *Stenotrophomona maltophilia* fue mayor que *Pseudomonas aeruginosa* (4.2% versus 3%). La principal sensibilidad fue a trimetoprima/sulfametoxazol (75%), al igual que para levofloxacin (87%).

**Análisis estadístico**

Al analizar mediante la prueba de T de Student, no se evidenció alguna diferencia de medias en los distintos subgrupos, tanto para el número de cultivos como para bacterias gramnegativas o grampositivas ( $p=0.808$ ,  $p=0.721$  y  $p=0.721$  con intervalo de confianza de 95%, respectivamente).

**DISCUSIÓN**

Se comunican los resultados del primer año de una estrategia sistematizada de toma de cultivos múltiples en pacientes con alto riesgo de neutropenia febril. A diferencia de lo reportado por otros autores en donde las bacterias gramnegativas (*Escherichia coli*) son las más frecuentes,<sup>15-18</sup> se aisló mayor número de bacterias grampositivas. Este comportamiento se justifica debido a que

**Cuadro 3.** Sensibilidad de las principales bacterias grampositivas en porcentaje

Agente	VCM	LNZ	MOX	TET	CEF	IMI	AMK	MER	LEV	PIP	TMP	CTZ	TIC	CEFEP	GEN	AZT	CEFTX	CPX	SYN	AMP	CLIN	ERIT	RIF	AMX	CEFX
S. epidermidis n= 40	94	98	48	0	0	0	0	0	9	0	26	0	0	0	1	1	6	6	50	17	17	23	46	13	0
S. haemolyticus n= 10	90	100	60	80	0	0	0	0	10	0	20	0	0	0	0	0	10	10	30	10	40	30	70	10	0
S. aureus n= 17	95	100	55	80	0	5	0	0	10	0	45	0	0	0	25	0	10	10	35	10	10	5	50	15	0

VCM. Vancomicina, LNZ. Linezolid, MOX. Moxifloxacino, TET. Tetraciclina, CEF. Cefotetan, IMI. Imipenem, AMK. Amikacina, MER. Meropenem, LEV. Levofloxacino, PIP. Piperacilina/Tazobactam, TMP. Trimetoprim, CTZ. Ceftazidima, TIC. Ticarcilina, CEFEP. Cefepime, GEN. Gentamicina, AZT. Aztreonam, CEFTX. Ceftriaxona, CPX. Ciprofloxacino, SYN. Synercid, AMP. Ampicilina, CLIN. Clindamicina, ERIT. Eritromicina, RIF. Rifampicina, AMOX. Amoxicilina, CEFX. Cefotaxima

**Cuadro 4.** Sensibilidad de las principales bacterias gramnegativas en porcentaje

Agente	VCM	LNZ	MOX	TET	CEF	IMI	AMK	MER	LEV	PIP	TMP	CTZ	TIC	CEFEP	GEN	AZT	CEFTX	CPX	SYN	AMP	CLIN	ERIT	RIF	AMX	CEFX
E. coli n= 20	0	0	9	0	77	95	86	50	13	40	22	9	4	0	18	0	0	9	0	0	0	0	0	4	13
Enterococo faecium n= 5	60	100	0	80	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	60	0	0	0	20	0	0
Enterococo faecalis N=2	33	100	0	33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	33	0	0	33	0	0
Stenotrophomona N=7	0	0	0	0	0	0	0	0	66.7	0	66.7	33.3	33.3	0	0	0	0	0	0	22.2	0	0	0	11.1	0

VCM. Vancomicina, LNZ. Linezolid, MOX. Moxifloxacino, TET. Tetraciclina, CEF. Cefotetan, IMI. Imipenem, AMK. Amikacina, MER. Meropenem, LEV. Levofloxacino, PIP. Piperacilina/Tazobactam, TMP. Trimetoprim, CTZ. Ceftazidima, TIC. Ticarcilina, CEFEP. Cefepime, GEN. Gentamicina, AZT. Aztreonam, CEFTX. Ceftriaxona, CPX. Ciprofloxacino, SYN. Synercid, AMP. Ampicilina, CLIN. Clindamicina, ERIT. Eritromicina, RIF. Rifampicina, AMOX. Amoxicilina, CEFX. Cefotaxima

el principal sitio de aislamiento de algún germen fue la cavidad nasal durante la primera semana de internamiento. Las bacterias aisladas con mayor frecuencia fueron *S epidermidis* y *S aureus*. Estas bacterias son parte de la flora normal de la cavidad nasal.<sup>19,20</sup> Su relación con el pronóstico se ha evaluado en pocos ensayos. Dossi y colaboradores describieron la prevalencia de cultivos nasales positivos para *S aureus*, que fue de 21.2% sin repercusión en la tasa de hospitalizaciones.<sup>21</sup>

Semejante a lo descrito en otros ensayos, la frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* es baja (<3%).<sup>22</sup> Acorde con la sensibilidad piperacilina-tazobactam y cefepime mostraron una sensibilidad alta. Estos hallazgos se correlacionan directamente con la eficacia del tratamiento. Con base en las revisiones sistemáticas, como la de Paul y su grupo, cuando se indica piperacilina-tazobactam en esquemas empíricos de neutropenia febril la tasa de mortalidad es menor (RR 0.56,95% IC) en comparación con otras estrategias de tratamiento (IC95% de 1.39).<sup>23</sup>

En términos generales se recomiendan como profilaxis antibiótica las fluoroquinolonas (levofloxacin y ciprofloxacino), sobre todo en pacientes con leucemia que recibirán diversos regímenes intensivos de quimioterapia.<sup>24</sup> Su indicación se reduce, principalmente, en áreas con mayor resistencia a quinolonas<sup>25</sup> y en los pacientes con consumo crónico.<sup>26</sup> En nuestra serie, la sensibilidad de las *Pseudomonas* aisladas a las quinolonas es aún moderada a diferencia de *Escherichia coli* en la que sólo se registró 9% de cepas susceptibles a ciprofloxacino. La prescripción de imipenem o meropenem en combinación con aminoglucósidos también está dentro de los esquemas empíricos de tratamiento.<sup>27</sup> En nuestra serie y semejante a lo descrito, la sensibilidad de las bacterias gramnegativas a los carbapenems (imipenem, meropenem) con o sin aminoglucósidos sigue siendo alta (más de 85%).<sup>28</sup>

En conclusión, este estudio comunica la primera descripción de las principales bacterias aisladas de pacientes que recibieron quimioterapia para leucemia aguda, se eliminó el factor confusor (cultivos nasales); *Escherichia coli* sigue siendo la principal bacteria aislada. Debido a la alta susceptibilidad a piperacilina-tazobactam, imipenem y meropenem siguen siendo decisivos en el tratamiento empírico de pacientes con neutropenia febril. En cuanto a resistencias, hasta el momento ésta es casi nula en *Staphylococcus aureus* a vancomicina pero no así la

resistencia a ciprofloxacino y levofloxacin en donde la resistencia es creciente, lo que genera un problema para los protocolos de profilaxis.

## REFERENCIAS

1. Saloustros E, Tryfonidis K, Georgoulis V. Prophylactic and therapeutic strategies in chemotherapy-induced neutropenia. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12(6):851-863.
2. Bow EJ. Fluoroquinolones, antimicrobial resistance and neutropenic cancer patients. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24(6):545-553.
3. Giebel S, Thomas X, Hallbook H, Geissler K, Boiron JM, Huguet F, et al. The prophylactic use of granulocyte-colony stimulating factor during remission induction is associated with increased leukaemia-free survival of adults with acute lymphoblastic leukaemia: a joint analysis of five randomised trials on behalf of the EWALL. *Eur J Cancer* 2012;48(3):360-367.
4. Hammond SP, Baden LR. Antibiotic prophylaxis for patients with acute leukemia. *Leuk Lymphoma* 2008;49(2):183-193.
5. Hammond SP, Baden LR. Antibiotic prophylaxis during chemotherapy-induced neutropenia for patients with acute leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* 2007;2(2):97-103.
6. Fanci R, Leoni F, Longo G. Nosocomial infections in acute leukemia: comparison between younger and elderly patients. *New Microbiol* 2008; 31(1): 89-96.
7. Jagarlamudi R, Kumar L, Kochupillai V, Kapil A, Banerjee U, Thulkar S. Infections in acute leukemia: an analysis of 240 febrile episodes. *Med Oncol* 2000;17(2):111-116.
8. Roongpoovapatr P, Suankratay C. Causative pathogens of fever in neutropenic patients at King Chulalongkorn Memorial Hospital. *J Med Assoc Thai* 2010 ;93(7):776-783.
9. Poyart C, Morand P, Buzyn A. Etiology of bacterial infections in febrile neutropenic patients: the role of the laboratory in the diagnosis]. *Presse Med* 2004;33(7):460-466.
10. Mebis J, Jansens H, Minalu G, Molenberghs G, Schroyens W, Gadisseur A, et al. Long-term epidemiology of bacterial susceptibility profiles in adults suffering from febrile neutropenia with hematologic malignancy after antibiotic change. *Infect Drug Resist* 2010;3:53-61.
11. Ng ES, Liew Y, Koh LP, Hsu LY. Fluoroquinolone prophylaxis against febrile neutropenia in areas with high fluoroquinolone resistance—an Asian perspective. *J Formos Med Assoc* 2010;109(9):624-631.
12. Segal BH, Freifeld AG. Antibacterial prophylaxis in patients with neutropenia. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5(2):235-242.
13. Rahman MM, Khan MA. Levofloxacin prophylaxis to prevent bacterial infection in chemotherapy-induced neutropenia in acute leukemia. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 2009;35(3):91-94.
14. 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 S5:v252-256
15. Ramos-Peñafiel C, Rozzen-Fuller E, León-González M, Martínez-Tovar A, Olarte-Carrillo I, Castellanos- Sinco H, et al. Results of treatment of acute lymphoblastic leukemia in two cohorts of Mexican patients. *Rev Med Chile* 2011;139:1135-1142.

16. Bravo D, Blanquer J, Tormo M, Aguilar G, Borrás R, Solano C, et al. Diagnostic accuracy and potential clinical value of the Light Cycler SeptiFast assay in the management of bloodstream infections occurring in neutropenic and critically ill patients. *Int J Infect Dis*. 2011;15(5):e326-e331.
17. Jin J, Lee YM, Ding Y, Koh LP, Lim SE, Lim R, Tambyah PA, Hsu LY. Prospective audit of febrile neutropenia management at a tertiary university hospital in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2010;39(6):453-459.
18. Rabagliati B R, Fuentes L G, Orellana U E, Oporto C J, Domínguez M I, Benítez G R, et al. Etiology of febrile neutropenia episodes among cancer patients from Hospital Clínico Universidad Católica, Santiago-Chile. *Rev Chilena Infectol* 2009;26(2):106-113.
19. Frank DN, Feazel LM, Bessesen MT, Price CS, Janoff EN, Pace NR. The human nasal microbiota and *Staphylococcus aureus* carriage. *PLoS One* 2010;5(5): e 10598.
20. Karabiber N. *Staphylococcus aereus* nasal carriage in the normal population and hospital laboratory personnel. *Mikrobiyol Bul* 1991;25 (2): 187 – 191
21. Dossi C MT, Zepeda F G, Ledermann D W. [Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in a cohort of children with cancer]. *Rev Chilena Infectol* 2007;24(3):194-198.
22. Maschmeyer G, Braveny I. Review of the incidence and prognosis of *Pseudomonas aeruginosa* infections in cancer patients in the 1990s. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19(12):915-925.
23. Paul M, Yahav D, Bivas A, Fraser A, Leibovici L. Anti-pseudomonal beta-lactams for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia: comparison of beta-lactams. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(11):CD005197.
24. Slavin MA, Lingaratnam S, Mileschkin L, Booth DL, Cain MJ, Ritchie DS, et al. Use of antibacterial prophylaxis for patients with neutropenia. Australian Consensus Guidelines 2011 Steering Committee. *Intern Med J*. 2011;41(1b):102-109
25. Ng ES, Liew Y, Koh LP, Hsu LY. Fluoroquinolone prophylaxis against febrile neutropenia in areas with high fluoroquinolone resistance--an Asian perspective. *J Formos Med Assoc* 2010;109(9):624-631.
26. Rangaraj G, Granwehr BP, Jiang Y, Hachem R, Raad I. Perils of quinolone exposure in cancer patients: breakthrough bacteremia with multidrug-resistant organisms. *Cancer* 2010;116(4):967-973.
27. Oztoprak N, Piskin N, Aydemir H, Celebi G, Akduman D, Keskin AS, Gokmen A, et al. Piperacillin-tazobactam versus carbapenem therapy with and without amikacin as empirical treatment of febrile neutropenia in cancer patients: results of an open randomized trial at a university hospital. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40(8):761-767
28. Huang CC, Wu CJ, Wang LR, Lee HC, Chang CM, Lee NY, Chen TY, Ko WC. Antimicrobial susceptibility of bacteremic isolates from cancer patients with or without neutropenia at a medical center in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2011;44(5):376-381.