

Aislamientos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. ¿Es apropiado el uso de las guías clínicas internacionales en México?

Xitlaly J González-Leal,¹ Julio Molina-Gamboa,² Javier Bolaños-Meade,¹ Luis Villela²

RESUMEN

Antecedentes: la selección del antibiótico empírico para pacientes con neutropenia febril suele apoyarse en las guías internacionales y en los patrones de resistencia a antibióticos locales.

Objetivo: evaluar retrospectivamente la resistencia a los antibióticos aceptados en la guía clínica internacional de la IDSA como tratamiento inicial de pacientes con neutropenia febril.

Material y métodos: estudio retrospectivo de pacientes con neutropenia febril y neoplasias hematológicas que ingresaron al Hospital San José Tec de Monterrey entre enero de 2010 y diciembre de 2011. Descripción de las características clínicas de la cohorte, escala de MASCC, etiología microbiológica, factores asociados con los hemocultivos (+) y mortalidad de la cohorte.

Resultados: se reportaron 40 episodios de neutropenia febril. El 38% tuvo hemocultivos positivos con predominio de bacteriemias por *E. coli* en 86%, de las que todas fueron resistentes a quinolonas y 38% productoras de beta lactamasas de espectro extendido. Se observó asociación entre la escala de MASCC de alto riesgo y neutropenia muy severa, con riesgo de hemocultivos positivos ($p \leq 0.05$). Hubo asociación entre el ingreso a la unidad de terapia intensiva y el incremento de la mortalidad ($p \leq 0.01$).

Conclusiones: las recomendaciones de las guías clínicas internacionales no parecen ser apropiadas para nuestra población, por el alto índice de resistencia a quinolonas y producción de ESBL.

Palabras clave: neutropenia febril, bacteriemia, escala de MASCC, guías clínicas, mortalidad.

ABSTRACT

Background: febrile-neutropenia (FN) episodes could add morbidity/mortality to hematological patients treated to chemotherapy. Indeed, it is necessary to get a proper approach for these patients. For this reason, we described a cohort of NF in our institution analyzing resistance patterns and prognostic factors of mortality.

Methods: Cases were obtained from *Hospital San José Tec de Monterrey* from January 2010 to December 2011. We described clinical features, MASCC scale and the isolation of germs in blood cultures and analyzed predictive variables associated to positive blood cultures and mortality.

Results: 40 cases of FN were reported. 38% had positive blood cultures, *E. Coli* was the most frequent (86%). *E. Coli* showed 100% resistance to quinolones and 38% to extended spectrum beta lactamase (ESBL) production. There was association among high risk score in the MASCC scale, profound neutropenia and risk of having positive blood cultures ($p \leq 0.05$). There was association between the admission to the intensive care unit and increased in mortality ($p \leq 0.01$).

Conclusions: We think it is not appropriate to use the international guidelines recommendations for empiric therapy in our institution, due to the high prevalence of quinolones resistance and ESBL production. Thus, every recommendation should be emitted by Institution depending of local resistance patterns.

Key words: Febrile-neutropenia, bacteriemia, MASCC scale, clinical guides, mortality.

¹ Tecnológico de Monterrey. Departamento de Medicina Interna e Infectología.

² Johns Hopkins Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, Tecnológico de Monterrey, Hematología de Tec Salud, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud.

Correspondencia: Dr. Luis Villela
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Av. Morones Prieto 3000 poniente
64710 Monterrey, NL.
Tel: (81)88882156
villela@itesm.mx

Recibido: julio 2013

Aceptado: agosto 2013

Este artículo debe citarse como: González-Leal XJ, Molina-Gamboa J, Bolaños-Meade J, Villela L. Aislamientos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. ¿Es apropiado el uso de las guías clínicas internacionales en México? Rev Hematol Mex 2013;14:113-119.

La neutropenia febril es un factor de riesgo importante de infecciones en pacientes con cáncer, su frecuencia puede alcanzar incluso 80% en pacientes con neoplasias hematológicas, de estos 10 a 25% resultan con bacteremias, con mortalidad de 10%.^{1,2} Debido al riesgo de rápida evolución de la infección, las guías clínicas de la IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) recomiendan iniciar en las primeras dos horas de diagnóstico el tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro.³ Sin embargo, para la selección de éstos debe tomarse en cuenta la microbiología local y que un porcentaje de estos pacientes puede tratarse como ambulatorios, siempre y cuando se determine su riesgo de complicaciones con la escala de MASCC.^{1,3} En México existe poca información publicada acerca de la etiología microbiológica de la neutropenia febril; Gaytán-Martínez publicó un estudio donde encontró predominio de infecciones por gramnegativos, con alta frecuencia de resistencia a quinolonas (40%).⁴

Puesto que en nuestra institución se desconoce la epidemiología de las infecciones en pacientes con neutropenia febril, tipo de gérmenes y resistencia a los antibióticos se decidió realizar este estudio para determinar si las recomendaciones de tratamiento de las guías internacionales son adecuadas para nuestros pacientes.

El objetivo primario fue: describir y evaluar las variables asociadas con las bacteriemias en pacientes con neutropenia profunda con enfermedades hematológicas del Hospital San José y los factores relacionados con la mortalidad. Los objetivos secundarios fueron: 1) determinar la frecuencia de neutropenia febril y el apego a las guías de tratamiento con antibióticos empíricos, 2) determinar los patrones de resistencia bacteriana, 3) formular recomendaciones de tratamiento empírico para nuestra institución, 4) evaluar la utilidad de la escala de MASCC y 5) evaluar la mortalidad intrahospitalaria y sus factores de riesgo.

Definiciones

En un paciente con neutropenia se considera fiebre a la temperatura mayor de 38.3 °C en una ocasión o mayor de 38°C por más de una hora. La neutropenia grave se define como la cuenta absoluta de neutrófilos <500 células/microL o <1000 células/microL con un nadir predicho de 500. La neutropenia muy grave se define como una cuenta absoluta de neutrófilos menor de 100 células/microL. La neutropenia es prolongada cuando dura más de siete días.^{1,5}

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y analítico efectuado en el Hospital San José Tec de Monterrey. Se incluyeron todos los pacientes con neoplasias hematológicas mayores de 18 años de edad, que se hubieran hospitalizado entre los meses de enero de 2010 y diciembre de 2011, que cumplieran con los criterios de neutropenia febril. Se excluyeron los pacientes que no cumplieron con los criterios de neutropenia febril, menores de 18 años, con expedientes incompletos, o carentes de hemocultivos.

Análisis estadístico

Se describieron las variables; las cualitativas se representan en proporciones y las cuantitativas en medianas, con medidas de dispersión. Para la búsqueda de diferencias entre los grupos de pacientes con hemocultivos positivos y negativos, y vivos o muertos se realizó un análisis con χ^2 . Para determinar los puntos de corte de las variables asociadas con hemocultivos positivos y mortalidad se utilizaron curvas ROC. La diferencia estadística se estableció cuando la $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 154 pacientes con diagnóstico de leucemia, linfoma y mieloma múltiple que se hospitalizaron en el Hospital San José Tec de Monterrey entre enero de 2010 y diciembre de 2011. Del total, 28 pacientes (22%) mayores de 18 años tuvieron 45 ingresos en los que cumplieron los criterios de neutropenia febril; sin embargo, se excluyeron del estudio dos pacientes porque no se les tomó hemocultivo al momento de la neutropenia febril. Para el análisis se incluyeron 40 episodios de neutropenia febril en 26 pacientes.

En el Cuadro 1 se describen las características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio. La mediana global de días de hospitalización por episodios de neutropenia febril fue de 8 (límites 1 y 54), ésta apareció a los 9 días postquimioterapia (límites 4 y 90); la mediana de la cuenta absoluta de neutrófilos (CAN) al ingreso fue de 10 (límites 0 y 540). El puntaje de la escala de MASCC fue menor de 21 (alto riesgo) en 42.2% y ≥ 21 en 57.8%. De los 45 episodios de neutropenia febril, 68% fue en pacientes externos. En 48% de los ingresos por neutropenia febril los pacientes tenían algún tipo de dispositivo intravascular;

Cuadro 1. Características de los pacientes con neutropenia febril

Características	n=28* (%)
Género H/M	15/13 (53/47)
Edad	Mediana 55 Rango 20-82
Padecimiento hematológico	
Linfoma	6
	LH 2 (33) LNH 4 (66)
Leucemia	14
	LLA 6 (42) LMA 6 (42) LMC 2 (14)
Mieloma múltiple	8
TPH	6
Autólogo	4
	LNH 1 (25) LH 1 (25) MM 2 (50)
Alogénico	2
	LMC 1 (50) LCP 1 (50)

LH= Linfoma de Hodgkin, LNH= Linfoma No Hodgkin, LLA= Leucemia linfoblástica aguda, LMA= Leucemia mieloide aguda, LMC=Leucemia mieloide crónica, TPH= trasplante de progenitores hematopoyéticos. LCP= Leucemia de células plasmáticas.

*Incluyendo dos pacientes con neutropenia febril que se excluyeron del estudio por no tener Hemocultivos.

E. coli: *Escherichia coli*, P. aeruginosa: *Pseudomonas aeruginosa*, P. mirabilis: *Proteus mirabilis*.

sólo 13% tuvo hipotensión al ingreso, 7.3% ingresó a la unidad de terapia intensiva por requerir intubación orotraqueal (3 pacientes con MASCC <21 y 1 paciente con MASCC de 23). El paciente con MASCC de 23 supervivió, a diferencia de los otros 3 que fallecieron. El apego a las guías de tratamiento con antibióticos empíricos fue de 75%, y en 55% se utilizó profilaxis con antibióticos. La mortalidad global en los 45 episodios de neutropenia febril fue de 17.7%.

Procesos infecciosos

De los 40 pacientes con episodios de neutropenia febril, a los que sí se realizaron hemocultivos para investigar su etiología, en 40% no se pudo determinar algún foco infeccioso. Los sitios de infección identificados en el

resto fueron: bacteriemia primaria 30%, bacteriemia asociada con alguna otra infección 5% (absceso perianal y apendicitis aguda), candidemia 2.5%, infección de vías urinarias 7.5%, neumonía adquirida en la comunidad 7.5%, infección de tejidos blandos 5%, apendicitis 2.5%, absceso perianal 2.5% y herpes zoster en 2.5%.

Por lo que se refiere a los aislamientos microbiológicos en sangre, 37.5% de los episodios tuvo algún hemocultivo positivo. Predominaron las bacteriemias por *Escherichia coli* en 86%, el único gramnegativo aislado en sangre, posteriormente *Bacillus* spp en 6.6% y *Candida krusei* con 6.6%. También se realizaron otros tipos de cultivo en tejidos o secreción con sospecha de infección, donde sólo se aislaron bacterias gramnegativas. En el Cuadro 2 se describen los aislamientos microbiológicos de todos los cultivos y su frecuencia.

De la resistencia a antibióticos llama la atención 100% de resistencia a ciprofloxacina en *Escherichia coli* y 38% de producción de ESBL en *E. coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. Esto se describe con más detalle en el Cuadro 3.

Factores de riesgo para bacteriemias

En las diferencias entre grupos de pacientes con hemocultivos positivos o negativos sólo se encontró mayor frecuencia de episodios de bacteremia en pacientes con neutropenia muy grave al ingreso, sobre todo en el grupo de pacientes con cuenta absoluta de neutrófilos menor de 13 células/microL vs cuenta absoluta de neutrófilos mayor de 13 células/microL (hemocultivo positivo 52.4% vs 21%, p = 0.041). El punto de corte se evaluó con una curva ROC (AUC=62%, sensibilidad 73%, especificidad 60%). Existen pocos casos reportados de neutropenias muy graves (o mucho menores a la cuenta absoluta de neutrófilos menor de 100) y la probabilidad de hemocul-

Cuadro 2. Aislamientos microbiológicos en todos los cultivos

Microorganismo	n (%)
Gram positivos	1 (4.7)
<i>Bacillus</i> spp	1 (4.7)
Gram negativos	19 (90.4)
E. Coli	16 (76)
P. Aeruginosa	2 (9.5)
P. Mirabilis	1(4.7)
Hongos	1(4.7)
<i>Candida Krusei</i>	1(4.7)

Cuadro 3. Resistencia global de los microorganismos

Microorganismo (n)	CIP-R (%)	ESBL (%)	CAZ-R (%)	PIP/TAZ-R (%)	TMP/SMX-R (%)
E. coli (16)	16 (100)	6 (37)	-	-	-
P. aeruginosa (2)	-	1 (50)	2 (100)	1 (50)	-
P. mirabilis (1)	-	-	-	-	1 (100)

Resistente a ciprofloxacina (CIP-R), resistente a Trimetroprima sulfametoxazol (TMP/SMX-R), resistencia a ceftazidima (CAZ-R), productor de beta-lactamasas de espectro extendido (ESBL), resistente a Piperacilina-Tazobactam (PIP/TAZ-R).

tivos positivos; valdría la pena explorar más esta variable de neutropenias muy severas.

También se observó relación con el puntaje de la escala de MASCC al ingreso y hemocultivos positivos; es decir, pacientes con puntaje menor de 21 vs ≥ 21 (55.6 vs 22.7% de hemocultivos positivos, $p = 0.033$), el punto de corte se obtuvo con una curva ROC (AUC= 63%, sensibilidad 67%, especificidad 68%). Este punto de corte es igual al descrito que divide a los pacientes en riesgo alto y riesgo bajo. Con el resto de las variables analizadas no se encontró ninguna relación significativa.

Factores de riesgo de mortalidad asociadas con neutropenia febril

Se buscaron las diferencias entre los pacientes que fallecieron o no durante algún episodio de neutropenia febril. La única variable asociada con la mortalidad fue cuando el paciente ingresó a la unidad de terapia intensiva de adultos *versus* los que no requirieron ingresar de 75 vs 8.3% ($p=0.01$). También se realizó un análisis estratificado para evaluar si realmente la unidad de terapia intensiva de adultos era o no una variable independiente. Esta asociación se observó en los pacientes ingresados a la unidad de terapia intensiva de adultos que tuvieron hemocultivos positivos y puntaje de MASCC menor de 21 (ambos con mortalidad de 100%, $p<0.046$). Sobresale que sólo 1 paciente que ingresó, supervivió y éste tuvo MASCC ≥ 21 y hemocultivo negativo. Por esto los resultados deben tomarse con reserva.

En los pacientes con hemocultivos positivos *vs* hemocultivos negativos (33% vs 8%, $p=0.081$) quizás por el tamaño de la muestra, se observó una tendencia, no estadísticamente significativa, a mayor mortalidad.

En los pacientes que no ingresaron a la unidad de terapia intensiva adultos no se encontraron variables asociadas con aumento en la mortalidad.

Puntaje de MASCC de bajo riesgo

De las hospitalizaciones a pacientes por neutropenia febril, 57% tuvo un puntaje de la escala de MASCC de bajo riesgo que, según las guías, deberían tratarse como ambulatorios. La distribución de los diagnósticos en estos pacientes fue: 57%, la mayoría, con algún tipo de leucemia (LMA 23%, LLA 23% y LMC 11.5%), 26.8% de estas hospitalizaciones fueron por linfomas (LNH 15.3%, EH 11.5%) y el resto 15.3% MM.

De estos pacientes, sólo 11.5% tuvieron hemocultivos positivos (dos con crecimiento de *E. coli* y 1 con *Candida krusei*), porcentaje estadísticamente significativo comparado con los que tuvieron puntaje de alto riesgo.

Sólo 1 paciente requirió ingreso a la unidad de terapia intensiva de adultos por requerir intubación orotraqueal por insuficiencia respiratoria aguda. El paciente no tuvo hemocultivos positivos, y supervivió.

En estos pacientes también se observó una tendencia a menor mortalidad 11.5 vs 26%, aunque sin significación estadística, quizás por el tamaño de la muestra.

DISCUSIÓN

En este estudio, 22% de los pacientes mayores de 18 años de edad, con alguna neoplasia hematológica, tuvieron neutropenia febril, porcentaje bajo comparado con los porcentajes incluso de 80%. Este dato podría estar sesgado por las características del hospital (privado en esencia) que no permite que los pacientes lleguen al mismo lugar y puedan ingresar a otras unidades.² El apego a las guías de tratamiento fue de 75%, lo que no es lo ideal, pero indirectamente indica que los médicos especialistas de nuestro hospital se apoyan en las guías internacionales establecidas.

En nuestro estudio se observó una frecuencia de bacteremias de 37.5%, porcentaje ligeramente más alto que el

reportado en la bibliografía de entre 10 y 25%, que podría estar relacionada con lo heterogéneo de los diagnósticos, a mayor intención de búsqueda y a la resistencia de bacterias al antibiótico profiláctico habitual (quinolonas).^{1,3,5}

Existe poca información acerca de la etiología microbiológica de los episodios de neutropenia febril en pacientes hematooncológicos de México. Se dispone de información del estudio de Gaytán-Martínez y su grupo que analizaron 120 episodios de neutropenia febril, del Departamento de Hematología de un hospital público que reportó predominio de bacterias gramnegativas en 52%,⁴ datos que difieren de nuestra población porque se encontró que las bacteremias por gramnegativos predominaron en 86% y en los cultivos, en general, alcanzaron incluso 90%. Estas diferencias pueden darse por los tiempos en que se reportaron los estudios pues existen más de 10 años de diferencia; además, porque en nuestra unidad hospitalaria se utiliza la profilaxis antibiótica en gran proporción de los pacientes (casi siempre quinolonas).^{1,3} No se reportó ninguna bacteriemia por *P aeruginosa*.

En el Cuadro 4 se muestra la comparación del tipo de bacterias aisladas en nuestra cohorte con otros estudios internacionales. En el estudio de Winston y su grupo, en el que no se administró profilaxis, hubo predominio de organismos gramnegativos en comparación con los estudios de Favero y sus colaboradores y González-Barca y su grupo

quienes sí prescribieron profilaxis y se aislaron con mayor frecuencia microorganismos grampositivos.^{6,7,8} Estos datos difieren de nuestro centro donde, a pesar de la profilaxis, hubo predominio importante de bacterias gramnegativas, lo que podría explicarse por las resistencias encontradas. No se incluye el estudio de Gaytán y su grupo debido a que no se detallan los resultados de los aislamientos.

En cuanto a las resistencias, 100% de las *E coli* aisladas lo fueron a ciprofloxacina, mayor que lo reportado en el estudio CANCER de 7.7% para ciprofloxacina y en el estudio mexicano, 40% de resistencia a ciprofloxacina, lo que refiere mala indicación del antibiótico. Por tanto, la selección de microorganismos resistentes a quinolonas podría ser la causa de que las bacteremias por gramnegativos sean las predominantes.⁹ Se podría pensar que la rotación de antibióticos es favorable; sin embargo esa evidencia no se ha confirmado.¹⁰ Por este motivo es importante buscar otro tipo de profilaxis, como la descontaminación selectiva del tubo gastrointestinal.^{9,11,12}

También se observó mayor resistencia bacteriana por ESBL en *E coli*, incluso de 38%, muy superior a lo reportado en la bibliografía internacional de 4.6%.¹³ Por lo que en nuestra institución podría no ser apropiado utilizar cefepime o piperacilina-tazobactam. En estudios previos el alto índice de ESBL se ha relacionado con resistencia a quinolonas.^{14,15,16}

Cuadro 4. Microorganismos aislados en pacientes con neutropenia y fiebre

Patógeno	Winston et al. n=541 [6]	Del Favero y col n=733 [7]	Gonzalez y col n=288 [8]	González-Leal n=40
Profilaxis %	No	Si (90)	Sí (41)	Sí (40)
Grampositivo	44.4	66.1	62	4.7
<i>S. aureus</i>	4.9	5.6	6.5	
<i>S. coagulasa negativo</i>	15.9	43.8	24.6	
Estreptococo especies	14.3	12.4	21.1	
Enterococos especies	4.9	2	4.3	
Gramnegativos	55.6	33.9	37	90
<i>E. coli</i>	22	16.3	16.1	76
<i>Klebsiella</i> spp	13.6	1.6		
<i>P. aeruginosa</i>	1.7	9.6	13.3	9.5
Otros	18.2	6.4	7.7	4.7
Polimicrobianas		9.3		
Anaerobios				4.7
Hongos				21
Total	286	277	321	

*Los números del cuadro se expresan en porcentaje

Por lo que se refiere a los factores asociados con hemocultivos positivos fue la neutropenia muy profunda, con una cuenta absoluta de neutrófilos ≤ 13 cel/microL y puntaje de MASCC de alto riesgo. Si bien la neutropenia con cuenta absoluta de neutrófilos ≤ 100 cel/microL ya está descrita como factor asociado con bacteriemias, en este estudio se encontró asociación con una cuenta absoluta de neutrófilos aún menor; en estudios previos se reportó asociación con una cuenta absoluta de neutrófilos ≤ 50 cel/microL.¹⁷ En nuestro estudio observamos lo ya documentado por otros, un puntaje de MASCC de alto riesgo se asocia con infecciones graves.² Tampoco se investigó el riesgo de bacteremias con biomarcadores como proteína C-reactiva o procalcitonina. Puesto que en otros estudios se ha encontrado asociación de estas variables consideramos interesante utilizarlas en asociación con el puntaje de la escala de MASCC, con este propósito y no sólo en sospecha de infecciones graves.¹⁷

La cohorte investigada fue pequeña, por lo que se encontraron pocas asociaciones significativas entre las variables y la mortalidad. Solo se encontró relación en los pacientes que fueron ingresados a la unidad de terapia intensiva para adultos, lo que es una observación lógica debido a la gravedad del padecimiento. La alta mortalidad se asoció con MASCC de alto riesgo, con bacteremia o hemocultivos positivos. Quizá esto se deba a que estos pacientes tuvieron infecciones graves, con bacteremias por gramnegativos, lo que en otros estudios ya se ha reportado como factor asociado con mayor mortalidad.²

En nuestra cohorte, 57% de los episodios de neutropenia febril tuvieron un puntaje de la escala de MASCC de bajo riesgo, de acuerdo con las guías actuales de tratamiento estos pacientes debieran asumirse como ambulatorios. Sin embargo, todos los régimes de antibiótico empírico que se recomiendan incluyen quinolonas, por lo que, debido a que 100% de las bacterias gramnegativas que crecieron en sangre fueron resistentes a quinolonas, es posible que no sea apropiado administrar a los pacientes de nuestro centro el tratamiento empírico oral recomendado.

En conclusión, los datos obtenidos en nuestro estudio sugieren que para nuestra institución no sería apropiada la profilaxis con quinolonas ni el antibiótico empírico oral para tratar a los pacientes con neutropenia febril clasificados con bajo riesgo (según la escala de MASCC), por 100% de resistencia a quinolonas encontrado en bacterias gramnegativas aisladas con mayor frecuencia. Al parecer,

sólo son apropiados los carbapenémicos y no cefepime o piperacilina-tazobactam, como monoterapia empírica para neutropenia febril en nuestra institución, debido a la alta frecuencia de bacterias productoras de ESBL. Por esto, es necesario realizar un estudio mexicano más grande en el que se determine la causa microbiológica y los factores de riesgo vinculados con hemocultivos positivos y mortalidad en este grupo de pacientes para determinar si es apropiado utilizar las guías internacionales (IDSA y NCCN) en nuestro país.

REFERENCIAS

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Prevention and treatment of cancer related infections. Disponible en: www.nccn.org 2012 (Accesado 3 oct 2012)
2. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004;39:S32-37.
3. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, James II, Craig AM 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: e56-e93.
4. Gaytán-Martínez J, Mateos-García E, Sánchez-Cortés E, González-Llaven J, Casanova-Cardiel L, Fuentes-Allen JL. Microbiological findings in febrile neutropenia. *Arch Med Res* 2000;31:388-392.
5. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:S51-S59.
6. Winston DJ, Lazarus HM, Beveridge RA, Hathorn JW, Gucalp R, Ramphal R, et al. Randomized, Double-Blind, Multicenter Trial Comparing Clinafloxacin with Imipenem as Empirical Monotherapy for Febrile Granulocytopenic patients. *Clin Infect Dis* 2001;32:381-390.
7. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Gentile G y Gruppo Italiano de Malattie Ematologiche dell'Adulso (GIMEMA) Infection Program. A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Comparing Piperacillin-Tazobactam with and without Amikacin as Empiric Therapy for Febrile Neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001;33:1295-1301.
8. González-Barca E, Fernández-Sevilla A, Carratalá J, Grafiela A, Gudiol F. Prospective study of 288 episodes of bacteremia in neutropenic cancer patients in a single institution. *Eur J Clin Microbiol* 1996;15:291-296.
9. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis* 2004;39:S25-31.
10. Brown, Erwin, Nathwani, Dilip. Antibiotic cycling or rotation: a systematic review of the evidence of efficacy. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:6-9.
11. Cordonnier C, Buzyn A, Leverger G, Herbrecht R, Hunault M, Leclercq R, et al. Epidemiology and Risk Factors for Gram-Positive Coccal Infections in Neutropenia: Toward a More Targeted Antibiotic Strategy. *Clin Infect Dis* 2003;36:149-158.

12. Cordonnier C, Herbrecht R, Buzn A, Leverger G, Leclercq R, Nitengberg G, et al. Risk factors for gram-negative bacterial infections in febrile neutropenia. *Haematologica* 2005;90:1102-1209.
13. Mutnick AH, Kirby JT, Jones RN for the CANCER study Group. CANCER resistance surveillance program: Initial results from Hematology-Oncology Centers in North America. *Ann Pharmacother* 2003;37:47-57.
14. Jacoby GA. Mechanisms of resistance to quinolones. *Clin Infect Dis* 2005;41: S120-126.
15. Paterson DL, Mulazimoglu L, Casellas JM, Ko WC, Goossens H, Von Gottberg A, et al. Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended spectrum b-lactamase production in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bacteraemia. *Clin Infect Dis* 2000;30:473-478.
16. Lautenbach E, Strom BL, Bilker WB, Patel JB, Edelstein PH, Fishman NO. Epidemiological investigation of fluoroquinolone resistance in infections due to extended-spectrum b-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1288-1294.
17. Ha YE, Song JH, Kang WK, Peck KR, Chung DR, Kang CI, et al. Clinical factors predicting bacteremia in low-risk febrile neutropenia after anti-cancer chemotherapy. *Support Care Cancer* 2011;19:1761-1767.
18. Klatersky J, Paesmans M, Rubenstein E, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038-3051.