HALLAZGOS MICROBIOLÓGICOS EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL

Jorge A. Cortés[1], Sonia I. Cuervo[1], Patricia Arroyo[2], Ruth Quevedo[2]

[1] Grupo de Infectología, INC
[2] Grupo de Microbiología, Laboratorio Clínico, INC

RESUMEN

Introducción: los pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia presentan neutropenia y fiebre. Hasta la mitad de estos pacientes tienen una infección. A continuación se presenta la experiencia del Instituto Nacional de Cancerología en relación con los hallazgos microbiológicos en los pacientes con neutropenia y fiebre.

Materiales y métodos: durante el primer trimestre del 2003, en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) se realizó un programa de vigilancia del uso de antibióticos a nivel hospitalario. Un porcentaje importante de pacientes que recibieron antibióticos tenía el diagnóstico de neutropenia febril. Se seleccionaron los pacientes que, con neutropenia y fiebre, recibieron antibióticos y tuvieron cultivos positivos durante el período de seguimiento. El análisis de la información se realizó utilizando el programa WHONET.

Resultados: se vigilaron 128 pacientes con diagnóstico de neutropenia y fiebre que recibieron antibióticos. El 38% fueron niños. Se obtuvieron 83 cultivos potencialmente invasivos de 45 pacientes (35%), correspondiendo a cocos Gram-positivos (52%), bacilos Gram-negativos (36%) y levaduras y micelios (12%). *Staphylococcus aureus* fue el germen más frecuente, seguido de *E. coli, S. epidermidis, E. faecalis* y *K. pneumoniae*. Se aislaron especies de *Streptococcus* en el 9% de los casos. Las tasas de resistencia a los antibióticos en los aislamientos analizados son altas.

Discusión: en el INC los cocos Gram-positivos son los más importantes de los microorganismos potencialmente causantes de las infecciones de los pacientes con neutropenia y fiebre. En estos pacientes se debe mantener un antimicrobiano de amplio espectro y se debe vigilar la resistencia local.

Palabras clave: neutropenia/microbiología; neutropenia/diagnóstico; neoplasmas/complicaciones.

MICROBIOLOGICAL FINDINGS IN PATIENTS WITH FEBRILE NEUTROPENIA

ABSTRACT

Introduction: Febrile neutropenia is a common complication of chemotherapy in patients with cancer and an important proportion of them are infected. Half the number of patients with febrile neutropenia have a microbiologically identified focus. We present the microbiological findings in patients with febrile neutropenia at the Instituto Nacional de Cancerología.

Materials and methods: Through an antibiotic surveillance program in the first quarter of 2003, patients with clinical diagnosis of febrile neutropenia were identified. Positive microbiological cultures of these patients were followed and analized with the help of the WHONET software.

Recibido el 28 de noviembre de 2003 y aceptado para publicación el 8 de enero de 2004.
Correspondencia: Jorge A. Cortés, Grupo de Infectología, INC. Calle 1 No.9-85, Bogotá, D.C., Colombia.
Correo-electrónico: infectologia@incancerologia.gov.co

Results: 128 patients with febrile neutropenia who received antibiotics were followed. 38% of them were from the pediatric service. 83 cultures with potentially infectious microorganisms were obtained from 45 patients. Gram-positive cocci were the most common finding, specially coagulase-negative *Staphylococci*. Among the Gram-negative bacilli, *E. coli* and *K. pneumoniae* were frequently found. Fungi represented 12% of the microorganisms. Antimicrobial resistance rates were high among isolated bacteria.

Discussion: At the Instituto Nacional de Cancerología, Gram-positive cocci were the most common microbiological finding. Broad-spectrum antibiotic coverage should be used in this high-risk population. A close surveillance of antimicrobial resistance should be maintained.

Key words: Neutropenia/microbiology; neutropenia/diagnosis; neoplasms/complications.

INTRODUCCIÓN

La fiebre en los pacientes que desarrollan neutropenia posterior a la quimioterapia se asocia a infección en el 50% de ellos (1). Debido a la alta mortalidad reconocida históricamente en este grupo de pacientes inmunocomprometidos (2), el tratamiento empírico es una conducta usual mientras se determina el foco infeccioso o las causas de la fiebre. En las décadas anteriores se evidenció una alta frecuencia de infecciones severas asociadas a bacilos Gram-negativos, especialmente *P. aeruginosa* (3). En la última década se ha observado un cambio en la microbiología asociada a la infección en los pacientes neutropénicos que reciben algún tipo de quimioterapia (4,5), con una mayor frecuencia de los aislamientos de cocos Gram-positivos. Las razones de este cambio no están del todo claras, aunque en los últimos años la quimioterapia es más intensa y con mayor frecuencia induce mucositis o diarrea (6), eventos que se asocian a infecciones por algunas especies de *Streptococcus* (7).

Además, se ha observado un cambio en el perfil de susceptibilidad a los antimicrobianos en los microorganismos aislados de pacientes hospitalizados o con infecciones nosocomiales (8). Los pacientes con neutropenia que ingresan al hospital corren un altísimo riesgo de contraer infecciones por microorganismos prevalentes en la flora hospitalaria y, por tanto, de tener un perfil de sensibilidad disminuido frente a los antibióticos. En el siguiente trabajo se presentan los aislamientos microbiológicos y su susceptibilidad antimicrobiana en episodios de neutropenia febril en pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) durante el primer trimestre del año 2003.

MATERIALES Y MÉTODOS

Durante el año 2003 se diseñó un programa de vigilancia del uso de antibióticos. En éste se incluyeron todos los pacientes con tratamiento antibiótico hospitalario. De este programa se seleccionaron los pacientes con diagnóstico de neutropenia febril entre el 7 de enero y el 6 de abril del año 2.003 y se identificaron los cultivos positivos obtenidos en el laboratorio de microbiología durante el período de seguimiento. Los datos de laboratorio se introdujeron en el programa WHONET.

Las muestras de laboratorio fueron procesadas de acuerdo con las técnicas de rutina. El momento de la toma de la muestra y el tipo de muestras procesadas fueron determinados por el médico tratante, de acuerdo con la evaluación clínica y con el protocolo institucional de manejo de fiebre en pacientes con neutropenia posterior a quimioterapia (1). Una vez identificados los aislamientos, el antibiograma se realizó por microdilución, utilizando los páneles microbiológicos para Gram-positivos y Gram-negativos Dried Gram-Positive Type 2 y Dried Gram-negative Type 32, respectivamente (Dade Behring®, California, EU). Para la identificación de las levaduras se utilizó el panel Rapid Yeast ID (Dade Behring®, California, EU). Los hemocultivos fueron realizados mediante el sistema Bactec (Becton Dickinson®, Sparks, Maryland, EU).

Se consideraron aislamientos potencialmente invasivos provenientes de sangre, orina, esputo, lavados broncoalveolares, biopsias de pulmón, sistema nervioso central y otros órganos, secreciones y abscesos. Otros tipos de muestras, como los hisopados, las secreciones conjuntivales, los catéteres que no se asociaran a bacteremias y las secreciones vaginales, fueron considerados colonizaciones.

RESULTADOS

Durante el periodo de seguimiento del sistema de vigilancia de uso de antibióticos se identificaron 128

pacientes con diagnóstico de neutropenia y fiebre que recibieron antibióticos en el INC. De ellos, 48 (38%) estuvieron hospitalizados en el servicio de Oncología Pediátrica. Un total de 107 pacientes (84%) tuvieron cáncer hematológico: leucemia linfoide aguda (51 casos), leucemia mieloide aguda (22 casos) y linfomas (24 casos). Diecinueve pacientes tuvieron un tumor sólido, un paciente no tenía diagnóstico definitivo y un paciente tenía histiocitosis. En cuatro pacientes, la neutropenia febril se identificó durante la realización de un trasplante autólogo de células progenitoras. La mediana de edad fue de 19 años, y 67 pacientes (52%) eran de género masculino. Como terapia antibiótica, 93 pacientes recibieron cefepime (73%) y 29 (23%) recibieron vancomicina durante algún momento de la neutropenia.

Origen de los aislamientos

Se obtuvieron 114 cultivos positivos a partir de los 128 pacientes, pero sólo en 83 casos los cultivos fueron considerados potencialmente invasivos a partir de 45 pacientes (35% de los mismos). Como se observa en la tabla 1, la gran mayoría de microorganimos identificados provenían del torrente sanguíneo, seguidos de muestras de orina, esputo y otras. Los otros aislamientos correspondían a secreciones, cultivos de catéteres u otros que representan únicamente colonización. Veinticinco pacientes tenían un solo aislamiento microbiológico, y veinte pacientes tenían más de un aislamiento: entre 2 y 5.

Microbiología

En la tabla 1 se muestran los microorganismos identificados a partir de los aislamientos potencialmente infecciosos. Los cocos Gram-positivos fueron las bacterias más frecuentemente identificadas, con 44 aislamientos, representando el 52%. De éstos, los más frecuentemente aislados fueron los *Staphylococci* coagulasa-negativos, seguidos del *S. aureus* y de las especies de *Enterococci* y de *Streptococci* (tabla 1).

De los bacilos Gram-negativos más frecuentemente identificados se encontraron *E. coli* (11%) y *K. pneumoniae* (5%). Otras especies de bacilos Gram-negativos, tanto fermentadores como no fermentadores, fueron identificados con menor frecuencia (tabla 2).

Se identificaron diez hongos: Ocho aislamientos de *Candida albicans* y *Candida tropicalis*, un aislamiento de *Trichosporon beigelii* y uno de *Aspergillus terreus*.

Los microorganimos más frecuentemente identificados en los hemocultivos fueron las especies de *Staphylococcus*, especialmente *S. epidermidis* y *S. aureus*. Las especies de *Enterococcus* fueron las identificadas principalmente en orina, seguidas de *E. coli*. Los hongos fueron aislados principalmente en la orina. Sólo se presentaron un caso de candidemia y una aspergilosis invasiva, en este caso producida por *Aspergillus terreus*.

Suceptibilidad antimicrobiana

En la tabla 2 se muestran los marcadores más importantes de resistencia antimicrobiana frente a los aislamientos identificados. Se ilustran los microorganismos agrupados de acuerdo con la tinción de Gram (Gram-positivo o Gram-negativo). En el periodo de estudio no se identificaron cocos Gram-positivos resistentes a la vancomicina.

DISCUSIÓN

En los pacientes con neutropenia y fiebre, elaborar un diagnóstico clínico preciso puede ser difícil debido a su incapacidad para presentar una respuesta inflamatoria apropiada (9), con la consecuente pérdida de los signos usuales de inflamación, como el eritema y el calor. También se pierden elementos para la interpretación del hemograma, el uroanálisis y la radiografía de tórax. Éstos pueden ser anormales debido a su enfermedad de base, y no por la infección, de forma que los clínicos tienen limitaciones para la orientación clínica y de laboratorio para la identificación el foco infeccioso de forma precisa. La identificación de un microorganismo responsable de la fiebre sucede entre un 30% y un 50% de los episodios de neutropenia febril (10, 11). En nuestro estudio, de un total de 128 pacientes seguidos en el curso de un programa de vigilancia de antibióticos, entre enero y abril del 2003 se identificaron 79 pacientes (62%) con aislamientos microbiológicos potencialmente infectantes. Debido a que los pacientes se seleccionaron del sistema de vigilancia de uso prudente de antibióticos, es posible que muchos de los aislamientos identificados correspondan a contaminaciones de las muestras o a colonizaciones de los individuos estudiados. También es posible que se hayan perdido muestras de los pacientes del estudio, ya que éstas no fueron seguidas prospectivamente.

Llama especialmente la atención el gran número de aislamientos de *Staphylococci* coagulasa-negativa identificados. En el estudio de Wisplinghoff y

Tabla 1. Microorganismos identificados en pacientes con neutropenia febril de aislamientos potencialmente infectantes

Microorganismo	No. de aislamientos (%) Secreción	Absceso	LBA*	Sangre biopsia	Orina	Esputo	
Staphylococci coagulasa negativos**	15(18)	12	1		2		
Staphylococcus aureus	10(12)	5	3	1		1	
Escherichia coli	9(11)	3	3	1	1	1	
Enterococcus faecalis	7(8)	1	3		2		1
Candida albicans	5(6)		2	2	1		
Enterococcus faecium	4(5)		4				
Klebsiella pneumoniae	4(5)	1	2	1			
Klebsiella oxytoca	3(4)	1	1			1	
Candida tropicalis	3(4)	1	1				
Streptococcus viridans	3(4)	2		1			
Streptococcus mitis	3(4)	1		2			
Citrobacter freundii	2(3)		1			1	
Pseudomonas aeruginosa	1(1)		1				
Enterococcus gallinarum	1(1)		1				
Trichosporon beigelii	1(1)				1		
Streptococcus pneumoniae	1(1)	1					
Aspergillus terreus	1(1)						1
Otros Gram negativos***	11(13)	8	3				
TOTAL	83 1	36	26	8	7	4	1

* LBA = lavado broncoalveolar
** Incluyen *Staphylococcus epidermidis, cohni, hominis* y otros menos frecuentes
*** Incluyen: *Enterobacter aerogenes, E. cancerogenous, E. cloacae, Flavimonas oryzihabitans, Klebsiella ornithinolytica, Aeromonas hydrophila, Pantoea agglomerans, Proteus vulgaris, Providencia rustigianii, Stenotrophomonas maltophilia y Photobacterium damsela.*

Tabla 2. Marcadores de susceptibilidad antimicrobiana en aislamientos provenientes de pacientes con neutropenia y fiebre

Microorganismo	Antibiótico	No.	Resistencia (%)
Cocos Gram positivos			
Cocos Gram positivos	Vancomicina	44	0
Staphylococci coagulasa negativos*	Oxacilina	15	40
Enterococcus spp.	Ampicilina	12	17
S. aureus	Oxacilina	10	20
Bacilos Gram negativos			
Bacilos Gram negativos**	Sospechosas de BLEE***	30	40
Bacilos Gram negativos**	Ciprofloxacina	30	33
Bacilos Gram negativos**	Carbapenem****	30	10-12
E. coli	Sospechosas de BLEE***	9	23
K. pneumoniae y oxytoca	Sospechosas de BLEE***	7	14

* Incluyen *Staphylococcus epidermidis, cohni, hominis* y otros menos frecuentes.
** Incluyen especies de *Pseudomonas, Enterobacter, Aerobacter, S. maltophilia* y otras.
*** Cepas sospechosas de producción de beta-lactamasas de espectro extendido por pruebas de tamizaje con cefpodoxime o ceftazidime. Se muestra el porcentaje de cepas susceptibles a los puntos de corte establecidos.
**** Meropenem o imipenem.

colaboradores (12), en pacientes con cáncer y bacteriemia en los Estados Unidos, se observó una alta frecuencia de estos microorganismos. Su relevancia es difícil de atribuir, ya que en el paciente con neutropenia y fiebre un único aislamiento puede ser significativo y representar la diferencia entre administrar o no un antibiótico a un paciente críticamente enfermo.

Durante los últimos años se ha observado una tendencia al reconocimiento de los cocos Gram-positivos como los microorganismos más frecuentemente aislados en los pacientes con neutropenia y fiebre (6, 12). En nuestro estudio, realizado a principios del año 2003 hemos encontrado un predominio de estos microorganismos. Como ya se mencionó las especies de *Staphylococcus*, incluyendo *S. aureus,* fueron las más importantes seguidas de la *E. coli.* Las razones de éste viraje en la microbiología no son claras; sin embargo, se considera que el uso de catéteres (13), así como la implementación de quimioterapias con mayor capacidad para inducir aplasia y mucositis en los últimos años, pueden estar contribuyendo a este cambio. Esta teoría se ve apoyada por estudios como el presentado por Cordonnier y colaboradores (7). En el seguimiento de pacientes con neutropenia febril e infecciones por cocos Gram-positivos se identificó el uso de citarabina a altas dosis como uno de los factores independientes de la aparición de este tipo de microorganismos. En nuestro estudio, debido a que somos una institución de referencia en el país, se evalúan y tratan pacientes con tumores hematológicos muy agresivos o en recaída de su enfermedad neoplásica de base, lo que se evidencia en el alto número de pacientes con leucemias agudas tratadas. Además se identificaron otros cocos Gram-positivos, de los géneros *Streptococcus* y *Enterococcus,* como posibles responsables de las infecciones que generaron fiebre en este grupo de pacientes. Este alto número de infeccio-nes por cocos Gram-positivos tiene impacto sobre la formulación de antibióticos. En el INC se siguen las recomendaciones de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (1) para la formulación de vancomicina. Éstas incluyen a los pacientes con infecciones asociadas a catéteres intravasculares, antecedentes de colonización por *S. aureus* resistente a la meticilina o por especies de *Streptococcus* resistentes a la penicilina, con hipotensión o aislamiento de cocos Gram-positivos en la sangre. El alto número de cocos Gram-positivos identificados explica la alta frecuencia de utilización de vancomicina en nuestros pacientes (23%). Esta tendencia parece no ser universal en el país. El estudio de Ramírez y colaboradores (14), efectuado en niños con neutropenia y fiebre tratados en el Centro Hematológico Infantil de la Universidad de Antioquia y en el Hospital San Vicente de Paúl en el año 1999, mostró una prevalencia superior de los gérmenes Gram-negativos y una resistencia del *S. aureus* a la oxacilina en el 50% de los aislamientos. Posiblemente, las tasas de resistencia dependan más de las tendencias locales y del uso de antibióticos en cada institución.

En cuanto a los Gram-negativos, los microorganismos más frecuentemente identificados fueron *E. coli* y especies de *Klebsiella*, especialmente a partir de muestras de orina, resultado similar a lo encontrado en Medellín en niños con neutropenia y fiebre (14). Menos de la mitad de los pacientes con neutropenia presentan síntomas sugestivos de infección urinaria, aun con la presencia de un recuento significativo de colonias (9). En nuestros pacientes es importante resaltar la alta frecuencia de patógenos resistentes a los beta-lactámicos a través de la producción de beta-lactamasas, especialmente de espectro extendido, que son sugeridas por parte de nuestro laboratorio a través de las pruebas de tamizaje con bajas concentraciones de cefpodoxime y ceftazidime. En este estudio, hasta un 40% de los aislamientos de bacilos Gram-negativos fueron productores potenciales de estas enzimas. Este tipo de cepas productoras de beta-lactamasas de espectro extendido ya había sido identificado en el INC durante el año 2002, cuando se encontraron presentes en el 5% de los aislamientos de *E. coli* y en el 9% de los de *K. pneumoniae* (15), especialmente en los provenientes de pacientes con tumores hematológicos. Una tendencia similar, en términos de la alta frecuencia de resistencia, se ha observado en hospitales de alta complejidad en nuestra ciudad (16), donde muy probablemente algunos de nuestros pacientes recibieron atención para el diagnóstico, para el tratamiento inicial o, eventualmente, para el tratamiento de algunas complicaciones.

En nuestra serie de pacientes encontramos a *P. aeruginosa* en un bajo número de aislamientos. Éste hallazgo puede interpretarse de varias formas ya que se ha reconocido a *P. aeruginosa* como uno de los patógenos más importantes en los pacientes con cáncer (17). De hecho, la terapia empírica de los pacientes con neutropenia y fiebre suele incluir algún antibiótico con cubrimiento contra este bacilo Gram-negativo no fermentador (18). En nuestra institución, 73% de los pacientes seguidos durante este período recibieron una cefalosporina de cuarta generación en el transcurso de la neutropenia febril. Así que la baja frecuencia de este patógeno oportunista puede deberse a la utilización

empírica de este u otros medicamentos con actividad microbicida sobre él, lo que puede limitar su identificación en los cultivos, así como a la falta de otros factores de riesgo relacionados con la presencia de *Pseudomonas*, como la ventilación mecánica.

En nuestro estudio se encontró un porcentaje importante de aislamientos de hongos. Este fenómeno ha sido observado en todo el mundo (6) y representa una suma de los factores de riesgo como inmunosupresión, empleo de catéteres percutáneos, quimioterapia y uso de antibióticos de amplio espectro.

En conclusión, los aislamientos microbiológicos más frecuentes en los pacientes con neutropenia y fiebre en el INC fueron cocos Gram-positivos, identificados primordialmente a partir de muestras de sangre y orina. Sin embargo, el tratamiento empírico debe ser de amplio espectro, debido a la presencia de bacilos Gram-negativos. Llaman la atención las altas tasas de resistencia a los antibióticos, debido a lo cual debe mantenerse la vigilancia sobre la susceptibilidad antimicrobiana.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Wilson Briceño y a Diego Figueroa, médicos internos de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, quienes apoyaron la recolección de los datos y el seguimiento de los pacientes, sin cuyo esfuerzo, este trabajo no se podría haber realizado.

REFERENCIAS

1. *Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer.* Clin Infect Dis *2002;34(6): 730-751.*

2. *Bodey GP. Overview of the problem of infections in the immunocompromised host.* Am J Med *1985; 79(5B):56-61.*

3. *Chatzinikolaou I, Abi-Said D, Bodey GP, Rolston KV, Tarrand JJ, Samonis G. Recent experience with* Pseudomonas aeruginosa *bacteremia in patients with cancer: Retrospective analysis of 245 episodes.* Arch Intern Med *2000;160(4):501-509.*

4. *Gaytan-Martinez J, Mateos-Garcia E, Sanchez-Cortes E, Gonzalez-Llaven J, Casanova-Cardiel LJ, Fuentes-Allen JL. Microbiological findings in febrile neutropenia.* Arch Med Res *2000;31(4):388-392.*

5. *Haupt R, Romanengo M, Fears T, Viscoli C, Castagnola E. Incidence of septicaemias and invasive mycoses in children undergoing treatment for solid tumours: a 12-year experience at a single Italian institution.* Eur J Cancer *2001;37(18):2413-2419.*

6. *Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia: what is new?* Curr Opin Infect Dis *2002;15(4):377-382.*

7. *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(2):149-158.*

8. *Weinstein RA. Nosocomial infection update.* Emerg Infect Dis *1998; 4(3): 416-420.*

9. *Giamarellou H, Antoniadou A. Infectious complications of febrile leukopenia.* Infect Dis Clin North Am *2001;15(2):457-482.*

10. *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.*

11. *Gencer S, Salepci T, Ozer S. Evaluation of infectious etiology and prognostic risk factors of febrile episodes in neutropenic cancer patients.* J Infect *2003;47(1):65-72.*

12. *Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States.* Clin Infect Dis *2003;36(9): 1103-1110.*

13. *Castagnola E, Garaventa A, Viscoli C, Carrega G, Nantron M, Molinari C et al. Changing pattern of pathogens causing broviac catheter-related bacteraemias in children with cancer.* J Hosp Infect *1995; 29(2):129-133.*

14. *Ramírez LM, Villamizar NB, Hernández M, Sierra M, Aristizábal MA, Peña J et al. Episodios de neutropenia febril en niños con neoplasias malignas.* Infectio *2003;7(3):137-146.*

15. *Cortés JA, Cuervo SI, Botero CP, Bermúdez D, Arroyo P, Rodríguez E et al. Características clínicas de los pacientes con cáncer con infecciones por bacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido, INC, Bogotá, 2002 (resumen).* Infectio *2003;7(2):100.*

16. *Leal AL, GREBO. Resistencia antimicrobiana en hospitales de tercer nivel en Bogotá 2001 - 2002 (resumen).* Infectio *2003;7(2):108.*

17. *Maschmeyer G, Braveny I. Review of the incidence and prognosis of* Pseudomonas aeruginosa *infections in cancer patients in the 1990's.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis *2000;19(12):915-925.*

18. *Bodey GP, Rolston KV. Management of fever in neutropenic patients.* J Infect Chemother *2001;7(1):1-9.*