



**Para citaciones:** Borré, D., Montes, J., Carmona, Z. (2021). Caracterización clínica y hallazgos microbiológicos durante episodios de neutropenia febril en pacientes con cáncer. *Revista Ciencias Biomédicas*, 10(2), 91-97.  
<https://doi.org/10.32997/rcb-2021-3369>

**Recibido:** 3 de diciembre de 2020  
**Aprobado:** 12 de marzo de 2020

**Autor de correspondencia:**  
 Zenen Carmona-Meza  
[zcarmona@unicartagena.edu.co](mailto:zcarmona@unicartagena.edu.co)

**Editor:** Inés Benedetti. Universidad de Cartagena-Colombia.

**Copyright:** © 2021. Borré, D., Montes, J., Carmona, Z. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/> la cual permite el uso sin restricciones, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre y cuando el original, el autor y la fuente sean acreditados.



# Caracterización clínica y hallazgos microbiológicos durante episodios de neutropenia febril en pacientes con cáncer

*Clinical characterization and microbiological findings during episodes of febrile neutropenia in cancer patients*

Diana Borré-Naranjo<sup>1</sup>, Juan Montes-Farah<sup>2</sup>, Zenen Carmona-Meza<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Especialización en Medicina Crítica y Cuidados Intensivos, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena. Colombia.

<sup>2</sup> Subgerencia de Cuidado Crítico, Hospital Universitario del Caribe, Cartagena. Colombia.

<sup>3</sup> Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena, Cartagena. Colombia.

## RESUMEN

**Introducción:** con el aumento en la detección temprana de las neoplasias y el inicio de protocolos de quimioterapia, radioterapia o ambas, ha aumentado la prevalencia de la neutropenia febril en estos pacientes.

**Objetivo:** establecer características clínicas y hallazgos microbiológicos de los episodios de neutropenia febril en pacientes con cáncer que ingresaron al Hospital Universitario del Caribe.

**Métodos:** se realizó un estudio descriptivo de corte transversal. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de neutropenia febril y neoplasia hematológica o tumor sólido ingresados entre 2015 y 2016.

**Resultados:** se encontró un total de 31 episodios de neutropenia febril en 23 pacientes con una edad media de 44.7 años, el 13% correspondía a pacientes mayores de 60 años y aproximadamente el 10% tenía más de una comorbilidad. Predominó el sexo masculino (53%). El tiempo de hospitalización promedio fue de 30.6 días. El 77.4% de los episodios de neutropenia correspondían a casos de neoplasias hematológicas y el 64% estuvieron precedidos por administración de quimioterapia. El recuento de neutrófilos absolutos promedio fue de 366 y más de la mitad de los episodios cursaron con neutropenia moderada y severa (77.4%). La mortalidad global durante el periodo de estudio fue del 22%. El principal foco infeccioso al ingreso fue urinario (17.6%). Con relación a los agentes microbianos en el 79% se aislaron bacterias y en el 20% hongos; las bacterias aisladas con mayor frecuencia correspondieron a la familia *Enterobacteriaceae* (47.3%).

**Conclusión:** la tasa de neutropenia postquimioterapia fue alta, sobre todo en pacientes con neoplasias hematológicas.

**Palabras Clave:** Neutropenia febril; Quimioterapia; Neoplasias hematológicas.

## ABSTRACT

**Introduction:** with the increase in early detection of malignancies and initiation of chemotherapy, radiotherapy or both protocols, the prevalence of febrile neutropenia in these patients has increased.

**Objective:** to establish the clinical and microbiological findings during episodes of febrile neutropenia in cancer patients admitted to the University Hospital in the Caribbean.

**Methods:** a descriptive cross-sectional study was carried out. Patients older than 18 years with a diagnosis of febrile neutropenia and hematological neoplasia or solid tumor admitted between 2015 and 2016 were included.

**Results:** a total of 31 episodes of febrile neutropenia were found in 23 patients with a mean age of 44.7 years, 13% corresponded to patients older than 60 years and approximately 10% of them had more than one comorbidity. The male sex predominated (53%). The mean length of hospital stay was 30.68 days, with an extended stay (> 30 days) in 41.2% of episodes. 77.4% of episodes of febrile neutropenia occurred in patients with a history of hematologic malignancy. 61% of episodes of neutropenia were preceded by chemotherapy. The mean absolute neutrophil count was 366 and more than half of the episodes were associated with moderate and severe neutropenia (77.4%). The overall mortality during the study period was 22%. The main infectious foci on admission in patients with febrile neutropenia was urinary foci (17.65%). Regarding microbial agents were 79% and 20% bacteria fungi; bacteria isolated mainly corresponded to the family *Enterobacteriaceae* (47.3%).

**Conclusions:** the rate of post-chemotherapy neutropenia was high, especially in patients with hematologic malignancies.

**Keywords:** Febrile neutropenia; Drug Therapy; Hematologic Neoplasm.

## INTRODUCCIÓN

La neutropenia febril se define como la temperatura corporal mayor a 38 °C sostenida por más de una hora o superior a 38.3 °C en una sola toma, asociada a un recuento de neutrófilos absolutos <500 o <1000 con tendencia a disminuir en las siguientes 48 horas por debajo de 500 (1, 2, 3). Alrededor de la cuarta parte de los pacientes con neoplasias hematológicas de alto riesgo que reciben quimioterapia desarrollan neutropenia y fiebre en algún momento de su evolución, cuya causa más grave es la bacteriemia por gram positivos o gram negativos multirresistentes (4,5).

La neutropenia secundaria al tratamiento antineoplásico es muy frecuente, constituye un efecto adverso amenazante de la vida del paciente que puede influir en la reducción de la dosis de los fármacos antineoplásicos, retraso del tratamiento programado y disminución de la eficacia del mismo. Con incremento de los costos asociado a ingresos hospitalarios, utilización de antibióticos, pérdida de productividad laboral y repercusión familiar (6, 7). El objetivo de este trabajo es establecer las características clínicas y los hallazgos microbiológicos de los casos de neutropenia febril de los pacientes que ingresaron al Hospital Universitario del Caribe entre mayo de 2015 y mayo de 2016.

## MÉTODOS

### Diseño del estudio y población

Estudio de tipo descriptivo, transversal; la población objeto correspondió a pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de neutropenia febril entre Mayo de 2015 y Mayo de 2016, se excluyeron pacientes con antecedente de enfermedad del tejido conectivo, infección por VIH, neutropenia inducida por fármacos anticonvulsivante, antipsicóticos, anticonvulsivantes, bloqueadores de los receptores H2, antibióticos, diuréticos, tiamidas, agentes reumatológicos y otras drogas como AINES o alopurinol, antecedente de aplasia de médula, diagnóstico previo de mieloptosis o aquellos remitidos a otra institución dentro de las primeras 24 horas del ingreso.

### Definiciones

Neutropenia febril: Temperatura corporal  $> 38^{\circ}\text{C}$  sostenida por más de una hora o superior a  $38.3^{\circ}\text{C}$  en una sola toma, asociada a un recuento de neutrófilos absolutos  $<1000$  o asociada a un recuento de neutrófilos absolutos  $>1000$  con tendencia a disminuir en las siguientes 48 horas.

### Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS versión 15.0, las variables cualitativas se presentaron mediante tablas y gráficos de frecuencia absoluta y relativa, y las variables cuantitativas a través de medidas de tendencia central y dispersión. Para la asociación de variables se empleó la prueba estadística de Chi cuadrado tomando como valor para la significancia estadística una  $P < 0.05$ . En el cruce de variables sociodemográficas, clínicas y microbiológicas, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas.

## RESULTADOS

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes tratados en el hospital universitario de Cartagena entre el 1 de mayo de 2015 y el 1 de mayo de 2016, se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de neutropenia febril con antecedente de neoplasia

hematológica: mieloma múltiple, linfomas y leucemia o tumor sólido en cualquiera de los siguientes sitios: colorrectal, gastrointestinal, cabeza y cuello, pulmón, mama, piel, genitourinario, ginecológico o SNC. Durante el periodo de estudio se presentó un total de 31 episodios de neutropenia febril en 23 pacientes, es decir, 1.3 episodios por paciente. La edad media fue 44.7 años, con una desviación estándar de 15 años y un rango entre 20 y 77 años; el 13% de la población correspondía a mayores de 60 años y aproximadamente el 10% tenía más de 1 comorbilidad.

La neutropenia febril fue la manifestación inicial de neoplasias hematológicas en el 39% de los sujetos del estudio, es decir, diagnóstico *de novo*.

El 50% de los pacientes de acuerdo con la escala de desempeño funcional ECOG (EGOC Performance Status) eran capaces de satisfacer la mayoría de sus necesidades personales por sí solos; a pesar de síntomas los obligaban a permanecer en cama durante varias horas al día, pero que no superaron el 50% del día (ECOG 2).

### Estancia Hospitalaria

El tiempo de hospitalización promedio fue de 30,68 días, con una desviación estándar de 24,8 días, rango entre 2 y 108 días; el límite inferior a causa de la muerte del paciente y el límite superior por neutropenia febril profunda y prolongada. La estancia prolongada ( $> 30$  días), se evidenció en el 41,2% de los episodios.

### Ámbito del desarrollo de la neutropenia

El 51.6% de los episodios de neutropenia febril fueron adquiridos en la comunidad, la fiebre inicio 48 horas antes de consultar al servicio de urgencias, mientras que el 48.4% restante se presentó después de las 48 horas (neutropenia nosocomial).

### Tipo de neoplasia

De los 31 episodios de neutropenia febril el 77.4% se presentaron en pacientes con neoplasia hematológica. El 61% de los episodios de neutropenia estaban precedidos por la administración de quimioterapia, 3.2% por

radioterapia y ambas terapias en el 9.7% de los casos. La principal neoplasia hematológica encontrada fue la Leucemia Linfóide Aguda (32%), seguida por la Leucemia Mieloide Aguda 26% y en tercer los tumores sólidos, que corresponden al 22.6% de los episodios de neutropenia febril (cáncer de mama y canal anal en igual proporción (6.4%) seguido por pulmón (3.2%)).

### Esquema de quimioterapia

Los esquemas de quimioterapia administrados previamente en los pacientes que desarrollaron neutropenia febril fueron: 7 + 3 Citarabina/Daunorrubicina (29%) para leucemia mieloide aguda, seguido por Hiper – CVD (19.4%) para leucemia linfóide aguda y en tercer lugar para tumores sólidos, esquema de quimioterapia basados en platinos (Cisplatino para cáncer de cabeza y cuello y canal anal y Carboplatino para cáncer de pulmón).

### Uso de estimulante de colonias

El 19% de los episodios de neutropenia febril fue precedido por la administración de estimulante de colonia de granulocitos como parte del protocolo de quimioterapia, mientras que el 3,2% recibió GMF posterior a ella (día 15).

### Uso de antibioticoterapia

Se documentó el antecedente de administración de terapia antimicrobiana en el 22.6% de los episodios, su uso fue debido a: neumonía (2 episodios: betalactámico y macrólidos), profilaxis postquirúrgica (drenaje de hematoma subdural agudo por trombocitopenia severa; 1 episodio: Cefalosporina) y fiebre de origen desconocido 3 episodios: betalactámico, glucopéptido e imidazol).

### Uso de corticoesteroides

El uso de corticoesteroides se encontró en el 67% de los episodios y las razones fueron: terapia para comorbilidades (lupus eritematosos sistémico (1), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (2) y sospecha de púrpura trombocitopénica autoinmune (1)); y como parte de protocolos de quimioterapia previos.

### Recuento absoluto de neutrófilos y duración de la neutropenia

El recuento de neutrófilos absolutos promedio fue de 366, desviación estándar de 335, con un rango de 27 a 1100; más de la mitad de los episodios cursan con neutropenia moderada (38.7%) y severa (38.7%). Mientras que la neutropenia prolongada (> 15 días) se presentó sólo en el 3,2% de los episodios, pues la mayoría de los casos, el 90% tenían duración igual o inferior a 7 días.

### Infección documentada

De los 31 episodios de neutropenia febril en el 61.3% se documentó infección; en el 38.7% restante no se aisló agente microbiano asociado. Al ingreso de los pacientes los focos infecciosos potenciales de acuerdo con las manifestaciones clínicas fueron: foco urinario (17.6%), foco pulmonar (14.7%), foco orofaríngeo (14.7%), y foco de piel y tejidos blandos (8.8%), frente a un 32% sin foco aparente a su ingreso, una vez revisados cultivos y estudios imagenológicos.

La bacteriemia se presentó en el 38.7 % de los episodios, los hemocultivos fueron positivos en el 19.4% de los episodios y en menor proporción otros cultivos como: cultivo de aspiración de lesión en piel (9.7%) y coprocultivo (3.2%). Con relación a los agentes microbianos el 79% fueron bacterias y el 20% hongos. Las bacterias principalmente aisladas corresponden a la familia *Enterobacteriaceae* alrededor del 47.3%, seguido por la familia *Pseudomonadaceae* con un 26.3% y en menor proporción cocos gram positivos, bacterias de la familia *Micrococcaceae* 21% y *No Micrococcaceae*, como especies de *Gemellas spp* 5.2% (ver tabla 1).

En relación con los microorganismos de la familia *Enterobacteriaceae* se aislaron a partir de sangre periférica y orina *Escherichia Coli* (21%), lesión en piel *Klebsiella Pneumoniae* (10.5%) y secreción traqueal en paciente portador de traqueostomía *Proteus Mirabilis* (10.5%). Las especies de *Pseudomona Aeruginosa* (26,27%) se aislaron en su totalidad a partir de hemocultivos, al igual que las bacterias gram positivas 21% (ver tabla 2). Los hongos aislados pertenecían a la misma familia

*Cryptococcaceae*, especie *Candida*, del género *Albicans* (40%), *Tropicalis* (40%) y *Krusei* (20%).

**Tabla 1. Perfil microbiológico de los episodios de neutropenia febril: bacterias gram negativas y gram positivas**

Bacteria	Familia	n (%)	Género	Especie	n (%)
Gram negativas	<i>Enterobacteriaceae</i>	9 (47,3)	<i>Escherichia</i>	<i>Coli</i>	4 (21)
			<i>Klebsiella</i>	<i>Pneumoniae</i>	2 (10,5)
			<i>Proteus</i>	<i>Mirabilis</i>	2 (10,5)
			<i>Salmonella</i>	<i>Spp</i>	1 (5,26)
			<i>Pseudomonas</i>	<i>Aeruginosa</i>	1 (5,26)
	<i>Pseudomonadaceae</i>	5 (26,3)		<i>resistente a betalactámico e inhibidores de betalactamasa</i>	
Gram positivas	<i>Micrococcaceae</i>	4 (21)	<i>Pseudomonas</i>	<i>Aeruginosa</i>	4 (21,01)
			<i>Micrococcus</i>	<i>Spp</i>	1 (5,26)
			<i>Staphylococcus</i>	<i>Aureus</i>	1 (5,26)
			<i>Staphylococcus</i>	<i>Epidermidis</i>	1 (5,26)
	No <i>Micrococcaceae</i>	1 (5,26)	<i>Gemella</i>	<i>Spp</i>	1 (5,26)
		100%			100%

**Tabla 2. Perfil microbiológico de los episodios de neutropenia febril: aislamiento en muestras biológicas**

Distribución por gérmenes según sitio de aislamiento						
	Sangre	Orina	Heces	Secreción traqueal	Lesión en piel	n
<i>Escherichia Coli</i>	2	2				4
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	1				1	2
<i>Proteus Mirabilis</i>		1		1		2
<i>Salmonella sp</i>			1			1
<i>Pseudomona Aeruginosa resistente a betalactámico e inhibidores de betalactamasa</i>	1					1
<i>PseudomonaAaeruginosa</i>	4					4
<i>Micrococcus</i>	1					1
<i>Staphylococcus Aureus</i>	1					1
<i>Staphylococcus Epidermidis</i>	1					1
<i>Gemella</i>	1					1

El principal agente antimicrobiano utilizado fue la Piperacilina Tazobactam (58.1%), seguido por Meropenem (22.6%) y Cefepime (19.2%). Más de la mitad de los pacientes recibieron Vancomicina (58,1%). Se administraron antifúngicos en el 33.8% de los episodios, principalmente del grupo de los Imidazoles (16.1%): fluconazol (12.9%) y Voriconazol (3.2%), seguido por equinocandinas (13%): caspofungina 6.5% y anadilofungina 6.5%.

## DISCUSIÓN

Además de ser la neutropenia febril una complicación frecuente entre los pacientes que se encuentran en protocolo de quimioterapia es una urgencia oncológica amenazante de la vida del paciente que conlleva a retraso del tratamiento programado y a su vez disminución de la eficacia de este, con incremento de los costos asociado a

ingresos hospitalarios, utilización de antibióticos, pérdida de productividad laboral y repercusión familiar (4).

En la serie más grande y reciente de neutropenia febril publicada por Wright y Colaboradores en los Estados Unidos (2013), que incluyó a 25.231 pacientes con tumores sólidos de 115 centros, entre los años 2000 y 2010 la mortalidad fue del 9.5%. En el caso de las neoplasias hematológicas las estadísticas del Instituto Nacional de Cancerología en la ciudad de Bogotá revelan una mortalidad por neutropenia febril relacionada con leucemia aguda durante la fase de inducción cercana al 20% llegando hasta el 40% en pacientes mayores de 60 años. (6,7); en el hospital universitario del Caribe, en la ciudad de Cartagena se documentó en un periodo de 12 meses una mortalidad del 22% que puede ser explicado por la mayor prevalencia de neoplasia hematológicas en los sujetos de estudio.

En relación con los hallazgos clínicos y microbiológicos los potenciales focos infecciosos al ingreso fueron el foco urinario principalmente seguido por pulmonar y orofaríngeo. La bacteriemia puede ocurrir en el 10 al 25% de todos los pacientes, siendo más frecuente durante los episodios de neutropenia profunda o prolongada; en este estudio fue alrededor del 30%, con evidencia principalmente de bacterias gram negativas, de la familia *Enterobacteriaceae* a diferencia de la mayoría de centros oncológicos en el mundo donde cerca del 70% de los aislamientos en sangre son cocos gram positivos, incluyendo bacterias gram positivas resistentes como *S. Aureus* meticilino resistente y enterococos resistentes a Vancomicina (8,9,10,11).

Los antibióticos más utilizados a nivel local corresponden a los señalados en las guías internacionales: Cefepime y Piperacilina Tazobactam; con acción frente a *enterobacterias* y *P. aeruginosa*, excepto aquellas que producen BLEE o carbapenemasas, donde tiene lugar la utilización de Meropenem. La utilización de Vancomicina fue similar al estudio de Wright y colaboradores, siendo mayor del 50%, a pesar de que el porcentaje de patógenos gram positivos aislados fue menor del

30%, lo que reafirma la hipótesis de Wright y colaboradores, quienes consideran que el uso de Vancomicina muestra pocos beneficios cuando es usada fuera de los escenarios señalados en las guías internacionales; siendo necesario elegir la terapia empírica guiada por la epidemiología local y los factores de riesgo del paciente que pueden indicar la necesidad de una cobertura más amplia (12,13,14,15,16).

La neutropenia febril sigue siendo una urgencia oncológica amenazante de la vida del paciente, por lo cual requiere el inicio rápido de terapia antimicrobiana empírica guiada por la epidemiología local: hallazgos clínicos y microbiológicos; y los factores de riesgo presentes en cada paciente.

**CONFLICTOS DE INTERESES:** ninguno que declarar.

**CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES:** DB, JM, ZC: concepción y diseño del estudio. DB, JM, ZC: recolección análisis e interpretación de datos. DB, JM, ZC: discusión de resultados y redacción del borrador del artículo, revisión crítica y aprobación de versión final.

## REFERENCIAS

1. Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K, Boeckh M, Ito J, Mullen C. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agent in Neutropenic patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2011; 52 (4): 56-93.
2. Madrid C, Diaz L, Combariza J, Galvez K, Olaya V, Ramírez I, Donado J. Epidemiología de la neutropenia febril en pacientes adultos con neoplasia hematológica, en un periodo de 26 meses en el Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia. *Rev Chilena Infectol* 2013; 30 (2): 159-201.
3. Punnapuzha S, Edemobi PK, Elmoheen A. Febrile Neutropenia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan- Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541102/>

4. Al-Tawfiq JA, Hinedi K, Khairallah H, Saadeh B, Abbasi S, Noureen M, Raza S, Alkhatti A. Epidemiology and source of infection in patients with febrile neutropenia: A ten-year longitudinal study. *J Infect Public Health*. 2019; 12 (3): 364-366.
5. Madrid C, Diaz L, Combariza J, Galvez K, Olaya V, Ramírez I, Donado J. Epidemiología de la neutropenia febril en pacientes adultos con neoplasia hematológica, en un periodo d 26 meses en el Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia. *Rev Chilena Infectol* 2013; 30 (2): 159-201.
6. Maldonado S, Bermúdez D, Enciso L, Gómez J, Acostas S, Castillo J, Sánchez R, Ballesteros M, Buitrago. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en pacientes oncológicos mayores de 15 años con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo. *Rev Colomb Cancerol*. 2014; 18 (4): 186-96.
7. Wright J, Neugut A, Ananth C, Lewin Sh, Wilde E, Lu y- Sh, Herzog Th, Hershman D. Deviations From Guideline-Based Therapy for Febrile Neutropenia in Cancer Patients and Their Effect on Outcomes. *JAMA Intern Med*. 2013; 173 (7): 559-68.
8. Rosa R, Goldani L, P. dos Santos R. Risk factors for multidrug-resistant bacteremia in hospitalized cancer patients with febrile neutropenia: A cohort study. *American Journal of infection control* 2014; 42: 74-6.
9. González X, Gamba J, Bolaños J, Villeta L. Aislamientos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. ¿Es apropiado el uso de las guías clínicas internacionales en México?. *Rev Hematol Mex*. 2013; 14: 113-19.
10. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore D, Mikulska M, Viscoli C, Gyssens I. European Guidelines For Empirical Antibacterial Therapy For Febrile Neutropenic Patients In The Era Of Growing Resistance: Summary Of The 2011 4<sup>th</sup> European Conference On Infections In Leukemia. *Haematologica* 2013; 98: 1826-35.
11. Rasmy A, Al Mashiakhi M, Ameen A. Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia in Solid Tumours. *Gulf J Oncolog*. 2017; 1(25): 77-84.
12. White L, Ybarra M. Neutropenic fever. *Emerg Med Clin N Am* 2014; 32: 549-61.
13. Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, de Castro EM, et al. SEOM clinical practice guideline: management and prevention of febrile neutropenia in adults with solid tumors (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019; 21 (1): 75-86. doi: 10.1007/s12094-018-1983-4
14. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018; 36 (14): 1443-1453. doi: 10.1200/JCO.2017.77.6211
15. Klastersky J, De Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, Herrstedt. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2016, 27(5), v111–v118.
16. Schmidt-Hieber M, Teschner D, Maschmeyer G, Schalk E. Management of febrile neutropenia in the perspective of antimicrobial de-escalation and discontinuation. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019; 17 (12): 983-995.