

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**APLICACIÓN DE LA ESCALA INFECCIÓN BACTERIANA INVASIVA PARA CLASIFICAR  
LOS EPISODIOS DE NEUTROPENIA Y FIEBRE EN ALTO Y BAJO RIESGO EN  
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CÁNCER**

Protocolo de tesis para obtener el Diploma de Especialista en Pediatría Médica

Tesista: Dr. Gregory Torres Palomino

Tutor: Dr. Miguel Ángel Villasís Kever

Colaboradores:

Dra. Ma. Guadalupe Miranda Novales

Dr. Daniel Pacheco Rosas

Dr. Rodolfo Rivas Ruiz

Septiembre 2008



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# APLICACIÓN DE LA ESCALA INFECCIÓN BACTERIANA INVASIVA PARA CLASIFICAR LOS EPISODIOS DE NEUTROPENIA Y FIEBRE EN ALTO Y BAJO RIESGO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CÁNCER

Protocolo de tesis para obtener el Diploma de Especialista en Pediatría Médica

Tesista: Dr. Gregory Torres Palomino

Tutor: Dr. Miguel Ángel Villasís Keever

## **SINODALES:**

Dr. Héctor Jaime González Cabello. Médico Pediatra Neonatología. Adscrito al Servicio de Lactantes.  
Profesor del curso en especialización en Pediatría. HP CMN SXXI.

Profesor titular

---

Dra. Irina E. Juárez Muñoz. Médico Pediatra. Jefe de la División de Educación del HP CMN SXXI.

Secretario.

---

Dr. Jesús Arias Gómez. Médico Pediatra y Jefe de la Consulta Externa del HP CMN SXXI

Sinodal

---

Dr. Guillermo Vázquez Rosales. Jefe del servicio de Infectología del HP CMN SXXI.

Sinodal

---

Dr. Volkmar Wanzke Del Ángel. Oncólogo Pediatra Adscrito al servicio de Oncología del HP CMNSXXI

Sinodal

---

## **AGRADECIMIENTOS.**

A mi familia, los cuales son las base de mis logros.

A mis profesores, los cuales transmitieron en mí sus enseñanzas y de los cuales he de seguir el ejemplo transmitiendo mis conocimientos a nuevas generaciones.

A mi Hospital de Pediatría al cual ame desde que fui estudiante, en el cual curse los mejores años de mi vida, en el cual me forme como especialista en medicina , en el cual crecí como persona y del cual estaré siempre orgulloso de nombrarlo.

*Dr. Miguel Ángel Villasís Kever.*

Gracias por el tiempo de academia, de intercambio de ideas, de debate y de disertación;  
Gracias por ese valioso tiempo inicial que me permitió confiar en usted durante toda mi especialización  
Gracias Maestro.

*Dra. Irina Juárez Muñoz*

Gracias por la confianza otorgada, valor máspreciado que puede extenderse a un ser humano.

*Dr. Héctor Jaime González Cabello.*

Gracias por el apoyo incondicional a mi rebelde existencia.

*Dr. Jaime Ruiz Cristobal.*

Gracias por compartir la visión utópica, las posibilidades infinitas y las esperanzas eternas de la vida de un residente en formación.

*Dra. Gloria Huerta / Dr. Jesús Bonilla.*

Gracias por sus enseñanzas, su confianza y su amistad, gracias por aún creer en la Utopía.

*A ti, del cual aprenderé a ser yo y del cual intentare que aprendas a ser tú mismo  
A ti, la extensión de mí, a ti de infinitas posibilidades.*

*Por mi raza habló nuevamente mi espíritu*

HLVS.

## Indice

Carátula.....	Pág. 1
Resumen Estructurado.....	Pág. 2
Antecedentes.....	Pág. 3
Planteamiento del problema .....	Pág. 12
Hipótesis.....	Pág.13
Objetivos.....	Pág. 14
Justificación.....	Pág. 15
Pacientes y métodos.....	Pág. 16
Variables.....	Pág. 17
Descripción General Del Estudio.....	Pág. 18
Resultados .....	Pág. 21
Discusión .....	Pág. 26
Bibliografía .....	Pág. 31
Cuadros de resultados .....	Pág. 34

## RESUMEN

### APLICACIÓN DE LA ESCALA INFECCIÓN BACTERIANA INVASIVA PARA CLASIFICAR LOS EPISODIOS DE NEUTROPENIA Y FIEBRE EN ALTO Y BAJO RIESGO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CÁNCER

Autores: MA Villasis-Keever, G Torres Palomino, MG Miranda Novales, R Rivas-Ruiz, D Pacheco.

**Introducción.** Los pacientes con cáncer neutropenia y fiebre tienen diferentes formas de presentación y su pronóstico es diferente en cada episodio. Se han realizado diferentes escalas, basadas en datos clínicos para predecir el pronóstico durante los episodios. Hasta el momento las escalas para adultos son las que se recomiendan para determinar el tipo de riesgo que tienen los pacientes durante estos episodios. En niños no hay consenso a pesar que se han desarrollado escalas; la realizada en Chile por Santolaya y col. no ha sido utilizada en otros países. Se ha sugerido que la falta de su uso es porque no hay estudios donde se haya probado su confiabilidad. Al analizar el proceso de validación se observan algunas deficiencias.

**Objetivos.** Estimar la sensibilidad, especificidad, valores predictivo positivo y negativo de la escala IBI para identificar a los niños con cáncer bajo riesgo de desarrollar una infección bacteriana invasiva, durante los episodios de neutropenia y fiebre.

**Material y métodos.** Estudio de evaluación de prueba diagnóstica. Se evaluaron 134 episodios de neutropenia y fiebre en niños con cáncer. Los datos sobre los cinco parámetros ( hipotensión, valor de proteína C reactiva, leucemia en recaída y número total de plaquetas) presentes en las primeras 24 horas de haber sido hospitalizado el paciente, se obtuvieron del expediente clínico. La evaluación se llevo a cabo durante los primeros 7 días de haber sido hospitalizado el paciente. En este momento se determino la evolución que tuvieron los pacientes de acuerdo con los cultivos tomados y los datos clínicos presentados durante este periodo siendo los posibles desenlaces: presencia de infección bacteriana invasiva (IBI), probable IBI y sin IBI. Al término de la recolección de datos, se realizo en análisis de una prueba diagnóstica. El estándar de oro fue el desenlace (con y sin IBI) mientras que con los parámetros (en forma única y en conjunto) se calculo la sensibilidad, especificidad y los valores predictivo positivo y negativo.

**Resultados.** Se aplico la escala , al ingresar en admisión continua, a 134 episodios con cáncer neutropenia y fiebre de un total de 103 pacientes estudiados, de estos, el número de episodios con IBI fue de 43 (32%) y sin IBI de 91 (67.9%). La PCR  $\geq 90$ mg/dL, sola o en combinación, fue el que más frecuentemente se identificó (85, 63.4%), seguido del número total de plaquetas  $\leq 50,000$  (60, 44.7%). Al ser evaluados, en su totalidad, los 5 parámetros de la escala obtuvimos una sensibilidad del 75%, una especificidad del 54%, VPP del 31% y un VPN del 89% ; al evaluar estos parámetros por separado , en aquellos episodios que no presentaban ninguno de los parámetros la sensibilidad fue de 2.3% , la especificidad de 86%, VPP 7.6% y el VPN de 65.2%; con 1 o más la sensibilidad fue de 97.7%, especificidad de 12.1%, el VPP de 34.4% y el VPN de 91.7%; con dos o más la sensibilidad fue del 65% y una especificidad del 45% con un VPP 35% y VPN del 73%, con tres o más la especificidad fue de un 87% , sensibilidad del 27% , un VPP de 50% y un VPN de 71%. Al analizar la cuenta de monocitos y la fiebre como factores que pudieran ayudar al diagnóstico de IBI en 39/43 episodios se encontró un número de monocitos  $\leq 100$  cel/mL; mientras que en 31/91 episodios sin IBI la cuenta de monocitos fue mayor de 100 cel/mL. Con respecto a la magnitud de la fiebre, en 29/43 episodios la fiebre fue  $> 38.5^{\circ}\text{C}$  y en 45/91  $< 38.5^{\circ}\text{C}$ .

**Conclusiones.** La escala de IBI no tiene un buen desempeño para clasificar a los episodios en alto y bajo riesgo de desarrollar IBI , pero observamos que la falta de identificación de los parámetros pudiera ser útil para detectar a los casos con bajo riesgo de desarrollar IBI, pero esto no es concluyente. En el futuro, parece ser importante desarrollar escalas confiables con el fin de poder establecer una terapia más adecuada, de acuerdo al tipo de riesgo y con ello mejorar la calidad de vida y los costos de la atención de estos pacientes.

## **Antecedentes**

Los individuos con cáncer que desarrollan fiebre durante un periodo de neutropenia conforman un grupo heterogéneo de pacientes en cuanto a sus manifestaciones clínicas, evolución y pronóstico. En décadas pasadas se consideró a los eventos de neutropenia y fiebre como una urgencia médica, por lo que todos los pacientes se hospitalizaban para administrar antimicrobianos de amplio espectro <sup>1,2</sup>. Actualmente se conoce que de todos los pacientes que cursan con eventos de neutropenia y fiebre, aproximadamente una tercera parte desarrollarán bacteremia, la cual puede progresar a sepsis, sepsis grave, choque séptico, falla orgánica múltiple e incluso la muerte <sup>3,4</sup>. La administración temprana de antimicrobianos disminuye su mortalidad <sup>3</sup>; sin embargo, esta conducta puede asociarse a toxicidad, sobre-infecciones (por ejemplo, por hongos), repercusiones psicológicas, así como altos costos por el manejo hospitalario <sup>4</sup>.

A partir de la década de los 80's, en diversos estudios se documentó que dentro del grupo de pacientes (tanto adultos como niños) con cáncer, neutropenia y fiebre, hay sujetos con características particulares que los hacen menos susceptibles a desarrollar un proceso infeccioso sistémico; a este grupo se identificó como de "bajo riesgo". Lo anterior condujo a considerar a este grupo en particular en estrategias más selectivas de manejo, tales como periodos de tratamiento antimicrobiano más corto, menor tiempo de estancia hospitalaria, el uso de antibióticos orales y la administración de los antimicrobianos de manera ambulatoria, a fin de beneficiar tanto a los pacientes como a los sistemas de salud, al reducir los riesgos y los costos de hospitalización <sup>5-10</sup>.

## **Escalas de pronóstico durante los episodios de fiebre y neutropenia**

Por la susceptibilidad de los pacientes con cáncer para desarrollar infección bacteriana sistémica durante los episodios de neutropenia y fiebre, en la actualidad se reconocen dos tipos de riesgo : alto y bajo. Esta denominación se dio después de diferentes estudios (la mayor parte en adultos) que evaluaron el pronóstico de los pacientes en cada uno de estos episodios <sup>11-14</sup>.

Uno de los primeros estudios para clasificar a los pacientes por el tipo de riesgo para presentar bacteremia se realizó en 1988 por Talcott y col.<sup>15</sup>, con 184 pacientes adultos con cáncer, neutropenia y fiebre. En este estudio se formaron cuatro grupos e incluyó aproximadamente un 50% de pacientes con problemas hematológicos. El primer grupo lo constituyeron pacientes con neutropenia y fiebre sin un proceso infeccioso inminente; en el segundo, pacientes con algún signo de deterioro clínico secundario al proceso infeccioso; en el tercero, los pacientes con leucemia sin remisión completa tras un ciclo de quimioterapia y; en el cuarto grupo, el resto de los pacientes con neutropenia y fiebre. Este último grupo fue el más numeroso, 70% de los episodios. En los resultados se encontró que los pacientes con mayor estabilidad clínica (sin co-morbilidad y tener el cáncer bajo control) la frecuencia de complicaciones era mínima, por lo que podían considerarse de bajo riesgo. Este modelo, es decir, la identificación de pacientes con bajo riesgo mediante la evaluación de los factores pronóstico, se validó en 1992 por los mismos autores al evaluar el comportamiento de 444 pacientes adultos, resultando en una sensibilidad (Sn) del 30% y un valor predictivo positivo (VPP) del 93%; en este grupo menos del 5% presentaron complicaciones, en comparación con el grupo de alto riesgo entre quienes la frecuencia de complicaciones fue mayor al 20% <sup>16</sup>.

En el año 2000, Klastersky y col. publicaron un modelo denominado Multinacional Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) para la identificación de pacientes con bajo riesgo para desarrollar complicaciones serias durante los episodios de fiebre y neutropenia. La sensibilidad del modelo fue del 71% y un valor predictivo positivo de 91%. El modelo resultó de un estudio prospectivo donde participaron 15 países y 1,531 pacientes adultos con cáncer durante episodios de neutropenia y fiebre; del total, al menos el 50% presentaba algún tipo de neoplasia hematológica. Los pacientes de bajo riesgo fueron los que tenían siete factores al momento del episodio de neutropenia y fiebre:

edad < 60 años, con tumor sólido, “paciente ambulatorio”, sin hipotensión o síntomas de la enfermedad subyacente, sin enfermedad pulmonar, o sin deshidratación; de esta forma, los sujetos con estos factores se relacionaron con un buen (o favorable) desenlace. Esto último fue definido como la resolución de la fiebre sin que se hubieran presentado complicaciones serias. A cada uno de los factores se les asignó un valor, observando que entre mayor puntuación, mejor pronóstico; así, una puntuación  $\geq 21$  identificó al grupo de bajo riesgo. La sensibilidad fue del 71%, la especificidad del 68%, valor predictivo positivo de 91%, y el valor predictivo negativo del 39%. Se observó que el 6% de pacientes identificados como de bajo riesgo tuvo una complicación importante y que el 1% murió; en contraste, en el grupo considerado como de alto riesgo hubo una tasa de complicaciones del 39% y una mortalidad del 14%<sup>17</sup>. Considerando estos resultados, en el 2004 se publicó la validación de este modelo con la evaluación prospectiva de 80 episodios de fiebre y neutropenia en 64 adultos con cáncer. De los 58 calificados como de bajo riesgo (calificación  $\geq 21$  puntos), sólo un paciente tuvo como complicación infección fúngica, la cual se resolvió después de recibir tratamiento. Por el contrario, de los 22 pacientes catalogados como de alto riesgo el 50% presentó complicaciones y el 36% falleció. En seis de los ocho pacientes que fallecieron la causa de la muerte fue sepsis<sup>18</sup>. Con los resultados de estos estudios, en la actualidad las guías terapéuticas para el manejo de los pacientes adultos con cáncer, fiebre y neutropenia recomiendan utilizar la escala de MASCC para identificar a los pacientes de bajo riesgo<sup>4</sup>.

Con respecto a los pacientes pediátricos con cáncer existe menos experiencia que en adultos, ya que son pocos los estudios donde se ha explorado la existencia de grupos bajo y alto riesgo durante los episodios de fiebre y neutropenia. Rackoff y col. en 1996 después de analizar una serie de 115 episodios de neutropenia y fiebre concluyeron que, tanto la medición de la temperatura como el recuento absoluto de monocitos, podía diferenciar a los niños en alto, medio y bajo riesgo de desarrollar bacteriemia; estos autores definieron que una temperatura  $< 39^{\circ}\text{C}$  y la cuenta de monocitos  $> 100/\text{mm}^3$  eran predictores de bajo riesgo<sup>19</sup>. Por su parte, Klaassen y col. en el año 2000 midieron el riesgo de infección bacteriana significativa en 227 episodios de neutropenia y fiebre en niños con cáncer; los resultados mostraron que el tener un recuento absoluto de monocitos

$>1,000/\text{mm}^3$ , radiografía de tórax normal y la ausencia de co-morbilidad se relacionaba con bajo riesgo de infección bacteriana significativa <sup>20</sup>.

En Chile, entre los años del 2001 y 2002, se desarrollaron dos estudios prospectivos y multicéntricos con 447 y 263 pacientes menores de 18 años que presentaron episodios de neutropenia y fiebre; el primer estudio tuvo como objetivo identificar características clínicas y laboratorio en el inicio del evento, que pudieran ayudar a identificar a los niños alto o bajo riesgo de presentar una infección bacteriana sistémica o invasiva (IBI, por su siglas en inglés); mientras que el segundo estudio se diseñó para validar el modelo predictivo que se desarrolló con las variables que fueron significativas en el primer estudio <sup>21,22</sup>. De los resultados del primer estudio se identificaron cinco características que estaban presentes dentro de las primeras 24 horas de ingresado los pacientes, las cuales se asociaron con un alto riesgo de IBI: concentración sérica de proteína C reactiva (PCR)  $> 90 \text{ mg/L}$  (RR 4.2; IC95% 3.6 – 4.8), hipotensión arterial (RR 2.7; IC95% 2.3 – 3.2), leucemia en recaída (RR 1.8; IC95% 1.7 – 2.3), recuento de plaquetas  $\leq 50,000/\text{mm}^3$  (RR 1.7; IC95% 1.4 – 2.2), y tener un intervalo menor de siete días entre el término del último ciclo de quimioterapia y el inicio de la fiebre (RR 1.3; IC95% 1.1 – 1.6). De acuerdo con este modelo solamente un 2% presentó IBI cuando ninguno de los factores estaba presente; mientras que con la presencia de un factor, el 22% presentó IBI; con dos, 48%; con tres, 75% y; con cuatro o cinco factores el 100%. A diferencia de los estudios previos realizados en niños, no se identificó que la cuenta de monocitos o la magnitud de la fiebre estuvieran relacionadas con la IBI <sup>20</sup>. Sin embargo, llama la atención que cuando se analizó en forma separada IBI demostrada (cultivos positivos en sitios estériles) e IBI probable (cultivos negativos con datos clínicos sugestivos de infección), dos variables perdieron la significancia estadística: la cuenta de plaquetas y el intervalo de la última dosis de quimioterapia y el inicio de la fiebre. También es importante mencionar que, similar a los hallazgos de Rackoff y col.<sup>19</sup>, en el análisis bi-variado resultaron ser significativas la cuenta de monocitos  $\leq 100 \text{ cel}/\text{mm}^3$  y la fiebre  $\geq 39^\circ\text{C}$ , pero en el análisis multivariado se excluyeron. A pesar de los resultados obtenidos, los autores sugieren que los pacientes podrían ser considerados como de alto riesgo de IBI con la presencia de dos o más de los factores identificados (hipotensión, elevación de PCR o recaída de leucemia), lo cual tendría una Sn

de 90%, Sp de 65%, VPP de 75% y VPN de 87%; y, contrario a los hallazgos, los autores afirman que los pacientes de bajo riesgo son los que presentan  $\leq 50$  mil plaquetas y un intervalo de tiempo menor de siete días entre el inicio de la fiebre y última dosis de quimioterapia, junto con la ausencia de los otros dos factores <sup>22</sup>.

La validación de este modelo se llevó a cabo entre los años 1999 y 2000 con la evaluación de 263 episodios, donde se identificaron a los pacientes de alto y bajo riesgo de IBI de acuerdo con los cinco factores obtenidos en el estudio inicial. Se observó que el 53% (140/263) tuvo IBI y que riesgo de desarrollarla se incrementaba de acuerdo con el número de factores de riesgo presente en cada paciente. Con la ausencia de los factores de riesgo, el 2% tuvo IBI; con un factor, 25%; con dos, 78%; con tres, 83· y; con cuatro o cinco factores el 100% tuvo IBI. Pero hubo diferencias al analizar los casos con un sólo factor: la elevación de PCR, leucemia en recaída o la presencia de hipotensión se asoció con 80% de IBI; mientras que sólo el 12% presentó IBI con alguno de los otros dos factores (intervalo de tiempo  $\leq 7$  días de último ciclo de quimioterapia y  $\leq 50$  mil plaquetas). El modelo para identificar alto riesgo para IBI obtuvo una Sn de 92%, Sp de 76%, VPP de 82% y el VPN de 90%; sin embargo, cuando los autores realizan un segundo análisis a las 48 horas de hospitalización, la Sn y VPP se incrementaron a 97% y 96%, respectivamente. Como en el estudio inicial, la cuenta  $\leq 100$  monocitos cel/mm<sup>3</sup> fue un factor de riesgo en el análisis bi-variado, pero no en el multivariado. Cabe mencionar que al analizar los resultados, el estudio apoya que el modelo pronostica mejor a los pacientes de alto riesgo, pero los autores afirman que es más útil para los de bajo riesgo, y también sugieren la necesidad de realizar una evaluación del modelo en otras poblaciones, así como contrastar los resultados con el modelo de Klassen y col, ya que en ambos estudios se evalúan el mismo desenlace, pero las variables relacionadas con el pronóstico son distintas <sup>22</sup>.

Por otro lado, en un estudio publicado en el 2006 realizado en Brasil, con un número indeterminado de sujetos evaluados, se determinó que las siguientes seis variables clínicas se asociaron con el desarrollo de complicaciones infecciosas graves: edad  $\leq 5$  años, presencia de catéter venoso central, tener sitio clínico de la infección, fiebre  $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ , infección de vías respiratorias altas y hemoglobina  $\leq 7\text{g/dL}$ . Como en los estudios previos, también proponen un modelo predictivo en tres categorías de

acuerdo con la presencia o ausencia de estos factores, otorgando valores de 0 a 2.5; de esta forma, un paciente de bajo riesgo para presentar complicaciones infecciosas graves tendría  $\leq 5.5$  puntos, de riesgo intermedio de 5.5 – 9.0 y los de alto riesgo con puntuación  $\geq 9.0$  <sup>23</sup>.

Mientras que en el 2007, en otro estudio de Santolaya y col. analizan los factores asociados con la muerte de 14 niños evaluados en 373 episodios clasificados de alto riesgo para IBI; los factores asociados a mortalidad fueron la cuenta de neutrófilos absolutos y de monocitos  $\leq 100$  cel/mm<sup>3</sup>, PCR  $\geq 90$  mg/L, IBI demostrada y el incremento de la urea <sup>24</sup>.

### **Utilidad de la clasificación en riesgo alto y bajo**

Todos los pacientes con cáncer que desarrollan neutropenia y fiebre están en riesgo de presentar un proceso infeccioso sistémico, por lo que debe considerarse la utilización de un esquema antimicrobiano empírico temprano a su ingreso al hospital debido al alto riesgo de morbilidad y mortalidad. El inicio del tratamiento antibiótico depende del tipo de riesgo de desarrollar infección bacteriana invasiva, de las manifestaciones clínicas que orienten hacia la localización del foco infeccioso y de las estadísticas epidemiológicas referentes a los microorganismos identificados en cada hospital <sup>4</sup>.

Resultado de los estudios mencionados se han establecido pautas de tratamiento de acuerdo con la categorización en alto y bajo riesgo de desarrollar infección bacteriana sistémica. Actualmente en las guías clínicas para pacientes adultos considerados con un alto riesgo de desarrollar IBI, mediante la clasificación de MASCC, se recomienda el manejo intra-hospitalario y el uso de un esquema antibiótico empírico de amplio espectro que abarque a los agentes infecciosos más comunes. En contraste, en los pacientes considerados de bajo riesgo se recomienda un tratamiento dirigido a disminuir el uso de antibióticos intravenosos, a utilizar antimicrobianos vía oral, a una permanencia intra-hospitalaria corta, o bien, a dar tratamiento ambulatorio <sup>4</sup>. Sin embargo, a pesar de las recomendaciones, muy recientemente se ha documentado que no existe consenso en el uso de la clasificación de alto y bajo riesgo de desarrollar infección bacteriana sistémica para tratar de brindar una terapia diferenciada <sup>25</sup>.

En población pediátrica , dentro de las guías para el manejo de pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia, no hay una recomendación específica para el tratamiento de los pacientes que están en alto o bajo riesgo de desarrollar infección bacteriana sistémica<sup>4</sup> lo cual , como se describió en los párrafos anteriores, puede estar conexo a la falta de un consenso de los posibles factores relacionados con un buen o mal pronóstico; o bien, porque hasta el momento las escalas que se han utilizado no han mostrado ser 100% confiables ya que complicaciones graves secundarias al proceso infeccioso e incluso la muerte son vistos ocasionalmente en pacientes catalogados como de bajo riesgo<sup>26</sup>. Por ejemplo, el grupo de Santoloya y col. realizó un estudio para determinar la efectividad y seguridad del tratamiento ambulatorio en comparación al tratamiento intra-hospitalario en 149 episodios de fiebre y neutropenia, catalogados como de bajo riesgo de acuerdo con su escala previamente validada. Se observó que ambas alternativas tuvieron un resultado favorable (95% y 94%, respectivamente), pero que en ocho casos (cuatro de cada grupo) hubo complicaciones, ya sea por prolongación de la fiebre, inestabilidad hemodinámica o por elevación de la PCR. Uno de los pacientes falleció por choque séptico por *Pseudomonas auroginosa*. En este estudio llama la atención que de 168 episodios inicialmente catalogados como de bajo riesgo en las primeras 24 horas, se hubieran incluido solamente 149 (88.6%), lo cual estuvo relacionado con problemas para la clasificación, o bien, cambio en sus condiciones en las siguientes 24 horas. Al analizar esta información, sumando los ocho casos con mala evolución más los 19 no elegibles, entonces la tasa de mala clasificación es del 15.9% de los 168, es decir, 27 episodios se identificaron erróneamente como de bajo riesgo, lo cual pone en duda que la escala sea tan confiable como se había considerado en los estudios iniciales<sup>27</sup>.

De manera reciente, en algunas publicaciones, se ha puesto de manifiesto que la falta de consenso para utilizar las escalas para clasificar el riesgo en los niños con fiebre y neutropenia pueda estar relacionado con que las escalas han sido evaluadas en poblaciones muy circunscritas, lo cual difiere totalmente con la escala de MASCC que se construyó con la participación de 15 países. Por lo cual, se sugiere la realización de más estudios para conocer la utilidad de las escalas en otros centros, o

bien, la realización de un estudio multicéntrico en poblaciones pediátricas diferentes a la original

26,28,29

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los episodios de neutropenia y fiebre en los niños con cáncer suelen resolverse sin complicaciones en la mayoría de las veces; sin embargo, existe la posibilidad que la infección bacteriana sistémica progrese a sepsis, sepsis grave, choque séptico, falla orgánica múltiple e incluso la muerte.<sup>2,4</sup> En vista que la infección bacteriana sistémica constituye el factor pronóstico más importante en los episodios de neutropenia para un buen o mal desenlace, se han construido modelos para clasificar a los pacientes en alto y bajo riesgo de desarrollar dicho proceso infeccioso.<sup>15-17</sup>

La mayor parte de los estudios para la construcción de los modelos pronósticos se han realizado en adultos y en la actualidad la escala MASCC<sup>17</sup> se utiliza como parte de la evaluación inicial de los pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre para decidir el tipo de tratamiento que recibirán: ambulatorio u hospitalario.<sup>4</sup> En Pediatría aún no existe un consenso para el uso de este tipo de escalas a pesar de que se han desarrollado algunas, como la escala para la identificación de Infección Bacteriana Invasiva construida y validada por el grupo de Santolaya y col. en Chile.<sup>21,22</sup> Esta escala ha sido ya aplicada para decidir el tratamiento ambulatorio a los niños con bajo riesgo de desarrollo de una infección sistémica, pero sus resultados son tan contradictorios que ponen en duda su utilidad en otras poblaciones. Asimismo algunos autores han comentado que, a diferencia de lo que sucede en adultos, la falta de consenso para el uso de las escalas para determinar el pronóstico de los niños con cáncer durante los episodios de neutropenia y fiebre puede estar relacionado a que las escalas, como la de Santolaya y col., han sido realizadas en grupos específicos de pacientes, sin que se hayan evaluado en otros países.<sup>26,28,29</sup> Por lo anterior, surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el desempeño de la escala de IBI para identificar a los pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre que tienen alto o bajo riesgo de desarrollar una infección bacteriana invasiva, atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI?

## **HIPÓTESIS**

La escala de IBI identifica a los pacientes pediátricos con cáncer, neutropenia y fiebre con alto riesgo de desarrollar una infección bacteriana invasiva con una sensibilidad del 90%, una especificidad del 70%, un valor predictivo positivo del 80% y un valor predictivo negativo del 90%.

## **OBJETIVO GENERAL**

Medir el desempeño de la escala IBI en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI para clasificar a los niños con cáncer bajo riesgo de desarrollar una infección bacteriana invasiva, durante los episodios de neutropenia y fiebre.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Estimar la sensibilidad, especificidad, valores predictivo positivo y negativo de la escala IBI para identificar a los niños con cáncer bajo riesgo de desarrollar una infección bacteriana invasiva, durante los episodios de neutropenia y fiebre.
2. Describir las características clínicas y evolución de una cohorte de niños con cáncer, durante los eventos de fiebre y neutropenia.

## JUSTIFICACIÓN

Dentro de las escalas dirigidas para clasificar a los pacientes pediátricos con cáncer, neutropenia y fiebre que tienen riesgo de desarrollar una infección bacteriana invasiva se encuentra la elaborada por el grupo de la Dra. María Elena Santolaya y col. en Chile, la cual clasifica a los pacientes en alto y bajo riesgo de desarrollar una infección bacteriana invasiva de acuerdo a las siguientes características presentes en la evaluación inicial (dentro de las primeras 24 h) al ingresar al centro hospitalario: proteína C reactiva > 90 mg/L, cuenta plaquetaria menor de 50 mil; uso de QT siete días previos al inicio de fiebre, presencia de hipotensión y leucemia en recaída. Se observó que la escala identifica a los pacientes en alto riesgo de desarrollar una infección bacteriana invasiva con una sensibilidad del 92%, una especificidad del 76%, un valor predictivo positivo del 82% y un valor predictivo negativo del 90%.<sup>21,22</sup> Sin embargo, hasta el momento no se han publicado otros estudios donde se haya evaluado esta escala a fin de determinar si los resultados obtenidos por Santolaya y col. pueden ser reproducibles en otros centros hospitalarios; este punto ha sido comentado por diferentes autores ya que hasta el momento no hay un consenso para la utilización de este tipo de escalas en niños.<sup>4, 28,29</sup>

Con los resultados que se obtengan del presente estudio se podrá determinar si la escala IBI puede ser utilizada de manera habitual en los niños de este hospital con cáncer durante los episodios de neutropenia y fiebre, como una herramienta para clasificar a los pacientes en bajo y alto riesgo de desarrollar una infección bacteriana invasiva y con ello plantear una conducta terapéutica de acuerdo al riesgo de cada paciente. De esta manera se podría decidir si el tratamiento antimicrobiano puede brindarse en forma ambulatoria o intra-hospitalaria. Por el contrario, en caso de que no se compruebe la confiabilidad de la escala se podrá tomar como base para la realización de otros estudios que evalúen estos y otros factores que permitan una mejor clasificación en alto y bajo riesgo de desarrollar una infección bacteriana invasiva.

## **PACIENTES Y MÉTODOS:**

- **Lugar donde se desarrollará el estudio:** UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- **Diseño del estudio:** Longitudinal, observacional, retrolectivo-proyectivo y comparativo: Estudio de una prueba diagnóstica.
- **Universo:** Expedientes de pacientes que ingresaron al Hospital de Pediatría con cáncer neutropenia y fiebre, y que reciban tratamiento antimicrobiano empírico.
- **Criterios de selección:**
  - **Criterios de Inclusión:**
    - Pacientes menores de 17 años.
    - Con diagnóstico de cáncer.
    - Fiebre  $\geq$  de  $38.3^{\circ}$ , o  $\geq 38^{\circ}$  al menos durante una hora.
    - Que presenten neutropenia menor de  $500 \text{ células/mm}^3$ .
    - Que reciban tratamiento antimicrobiano empírico.
  - **Criterios de Exclusión:**
    - Pacientes con ausencia de alguno de los estudios que conforman la escala IBI.
    - Pacientes con información incompleta sobre su evolución durante el episodio de fiebre y neutropenia.

■ **Variables:**

1) Estratificación de los pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre por la escala IBI:

- *Bajo y alto riesgo de desarrollar infección bacteriana sistémica.*

2) Desenlace del episodio de fiebre y neutropenia:

- *Con y sin desarrollo de infección bacteriana sistémica*

Variables universales: edad, sexo, tipo de cáncer, tiempo de evolución de la enfermedad al momento del episodio, etapa de la enfermedad, tipo de tratamiento anti-neoplásico.

**DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES**

<b>Variable</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Categoría</b>
Edad	Tiempo comprendido entre el nacimiento del paciente hasta la fecha en la que se incluye al estudio.	Cuantitativa discontinua	Meses y años
Sexo	Aspecto externo del paciente evaluado y confirmado por exploración física.	Cualitativa nominal	Masculino Femenino
Tipo de cáncer	De acuerdo a las notas del médico tratante	Cualitativa nominal	Leucemia, linfoma, osteosarcoma, etc.
Tiempo de evolución de la enfermedad	Tiempo transcurrido de la enfermedad oncológica desde su diagnóstico hasta el episodio de NF	Cuantitativa discontinua	Meses
Etapa de la enfermedad	Etapa de la enfermedad oncológica en que se encuentra el paciente al momento del evento de NF, de acuerdo con las notas del médico tratante.	Cualitativa nominal	Inducción, remisión, recaída, etc.
Tipo de tratamiento en el momento del episodio	Fármacos utilizados como quimioterapia antes del inicio del episodio de NF	Cualitativa nominal	Cisplatino, metotrexate, Ara C, etc.
Fiebre	Cuantificación de la temperatura antes y al momento de ingreso la cual supera los 38.2 gC en una sola medición o mayor de 38 gC por más de una hora.	Cuantitativa discontinua	Grados de temperatura
Número de neutrófilos Neutropenia grave	Cuantificación en sangre periférica del número de neutrófilos en sangre periférica en el momento del ingreso; el número para considerar neutropenia grave es <500mm <sup>3</sup>	Cuantitativa continua	Células/mL
Estratificación de los pacientes de acuerdo con la escala de Infección bacteriana Invasiva	Identificación de los siguientes factores dentro de las 24 h de haber ingresado el paciente: 1. Tensión arterial < percentila 5 para edad y sexo. 2. Proteína C reactiva > 90mg/L	Cualitativa nominal	1. Bajo riesgo: con la ausencia de cualquiera de los cinco factores 2. Alto riesgo: con

Variable	Definición operativa	Escala de medición	Categoría
21,22	<p>3. Plaquetas totales: &lt; 50,000 cel/mL</p> <p>4. Haber recibido quimioterapia 7 días previos al inicio de la fiebre</p> <p>5. Estar en recaída de leucemia</p>		la presencia de uno o más de los cinco factores
<p>Infección bacteriana invasiva (IBI) (Desenlace del episodio) <sup>21,22</sup></p>	<p>De acuerdo con la evolución clínica (presencia de cultivos positivos, datos clínicos sugestivos de sepsis, foco infeccioso localizado, estabilidad hemodinámica) al egreso del paciente, se considerarán los siguientes desenlaces:</p> <p>1. <u>IBI</u>: uno o más hemocultivos positivos, o bien, dos hemocultivos cuando el germen sea <i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>; un cultivo positivo en un sitio estéril.</p> <p>2. <u>IBI probable</u>: ausencia de cultivos positivos, presencia de datos clínicos y de laboratorio sugestivos de sepsis, o bien, foco infeccioso localizado en un paciente con inestabilidad hemodinámica.</p> <p>3. <u>Sin IBI</u>: resolución de la fiebre sin complicaciones dentro de los primeros 5 días de haber sido hospitalizado.</p>	Cualitativa nominal	<p>1. IBI</p> <p>2. Probable IBI</p> <p>3. Sin IBI</p>
Tiempo de resolución del episodio de neutropenia y fiebre	Número de días en qué se resolvió la fiebre	Cuantitativa discontinua	Días

## DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

1. Antes del inicio del estudio, el protocolo fue evaluado por el Comité Local de Investigación en Salud del Hospital de Pediatría.
2. La información se obtuvo de dos fuentes: A) de expedientes de pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia que hubieran ingresado en los últimos tres años. B) de expedientes de casos nuevos de episodios que ingresen al Hospital en enero y febrero del 2008.
3. A todos los pacientes que cumplieron los criterios de selección se identificaron al momento del ingreso al Hospital.
4. De los expedientes, se identificaron las variables de estudio desde el punto de ingreso al hospital hasta la resolución del evento de neutropenia y fiebre.
5. La información de cada paciente la obtendrá el tesista de los expedientes clínicos de cada paciente, a partir de de las notas de evolución, de las hojas de enfermería y de los resultados de laboratorio.
6. Dentro de las primeras 24 horas y con los cinco criterios de la clasificación de la escala IBI <sup>21</sup> se clasificaron a los pacientes en bajo y alto riesgo. También considerando la propuesta de Santoloya y col., tanto con los resultados de cultivos, como por la evolución clínica durante los primeros siete días después del ingreso cada paciente se definió si tuvo infección, una probable infección sistémica, o bien, sin infección sistémica.
7. De ser necesario, se consultarán los reportes de los cultivos en el Laboratorio Clínico.
8. La información recolectada se vació en hojas de recolección de datos diseñada ex profeso. La información de las hojas de recolección de información el tesista las vació en una base de datos computarizada.
9. Una vez completado el tamaño de muestra, se analizó la información.

## **TAMAÑO DE MUESTRA**

Se calculó de acuerdo con un estudio de proporciones, considerando aproximadamente que entre el 20 y 30% de los pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre son de alto riesgo, y con un intervalo de confianza al 99%, se calculó que sería necesario evaluar un mínimo de 240 episodios.

En el mes de Diciembre de 2007 se realizó una evaluación de 30 episodios de neutropenia y fiebre, se determinó que aproximadamente el 25% tiene los 5 factores considerados en la escala, por lo cual se tamaño de muestra se incrementará a 330 episodios.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

1. Análisis descriptivo: medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con la escala de medición de cada una de las variables.
2. Análisis inferencial: se determino la capacidad de identificar a los sujetos con IBI mediante el cálculo de sensibilidad, especificad, valor predictivo positivo y negativo. El estándar de oro se considero la evolución clínica, es decir, si desarrolló o no la infección bacteriana sistémica.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Se siguieron los principios éticos emitidos en la Declaración de Helsinki, las pautas normadas por la Organización Mundial de la Salud, y de acuerdo a la Ley General de Salud en el Reglamento de Investigación. El tipo de estudio se considera que corresponde a investigación sin riesgo, ya que solamente se tomará información a partir de los expedientes clínicos. Se requirió la aprobación por el Comité Local de Investigación en Salud del Hospital.

## RESULTADOS

### *Características de los pacientes*

Se incluyeron 103 niños con cáncer que presentaron en total 134 episodios de neutropenia y fiebre entre enero de 2006 y enero de 2008. La mediana de episodios de neutropenia y fiebre presentados por paciente fue de tres (mínimo 1, máximo 6); 69 de estos pacientes (66.9%) tuvieron solamente un episodio y hubo dos pacientes con seis.

Las características generales de los 103 pacientes se presentan en el Cuadro 1. Su edad varió entre siete meses y 17 años 9 meses; fueron 49 (47.5%) hombres y 54 (52.4%) mujeres. Al momento del primer episodio de neutropenia y fiebre, la mayor parte (77.5%) de los pacientes tenía un buen estado de nutrición. Por tipo de cáncer, los tumores sólidos y las leucemias tuvieron porcentajes similares, 52.4% y 47.6% respectivamente.

### *Episodios de neutropenia y fiebre*

Como se muestra en el Cuadro 2, en el total de 134 episodios los pacientes se encontraban en alguna fase de tratamiento con quimioterapia; la mayor parte estaba en QT de mantenimiento (80 episodios), seguido de QT de inducción a la remisión (26 episodios) y QT de rescate (ocho episodios).

En la mayoría de los episodios, la fiebre tenía una evolución de 72 horas o más antes de su ingreso al hospital. Según lo referido en las notas del expediente, la temperatura registrada por los familiares varió de 38° a 40°C; mientras que en el momento del ingreso la temperatura en promedio fue de 38.5°C, con una variación de 38°C a 40°C. En 23 episodios (17.1%) se tuvo el antecedente de haber recibido QT en menos de siete días previo al inicio de la fiebre, mientras que 40 episodios (29.8%) correspondieron a sujetos con leucemia en recaída. De acuerdo con los resultados de la biometría hemática, la mediana del número de neutrófilos absolutos al momento del ingreso fue de 216 células (mínimo 0, máximo 500) por mililitro; mientras que la mediana de monocitos fue de 127 células (mínimo 0, máximo 1690) y la mediana de las plaquetas fue de 81,800 células (mínimo 1,050,

máximo 538,000) por mililitro, siendo en 60 episodios (44.7%) con plaquetopenia  $\leq$  50,000 cel/mL. De los 134 episodios analizados, en el 64.1% la determinación de proteína C reactiva (PCR) fue  $\geq$  90mg/dL (Cuadro 2).

En todos los episodios el inicio de un esquema antimicrobiano empírico ocurrió dentro de las primeras 24 horas de haberse presentado en el servicio de Admisión Continua; los esquemas fueron: Piperacilina/Tazobactam en 66 eventos (49.2%), Piperacilina/Tazobactam + Amikacina en 62 eventos (46.2%) y en cuatro (2.9%) recibieron otros esquemas, Ciprofloxacino (1), Ciprofloxacino – Rifampicina (1), Imipenem – Amikacina (2) Aproximadamente en la mitad (54.4%) de los episodios de neutropenia y fiebre se identificó algún foco infeccioso. En el Cuadro 3 se describen los 72 sitios donde se documentó desde el punto de vista clínico, los posibles sitios de infección; así como los 29 episodios (21.6%) donde se tuvo algún aislamiento microbiológico. Como se puede observar, la bacteriemia (en pacientes sin catéter venoso central) fue lo más frecuente con 15 episodios (11.9%), seguido de neumonía en 11 episodios (8.2%), y en tercer lugar infección de vías aéreas superiores y la infección asociada a CVC en ocho episodios cada uno (5.9%). En el Cuadro 4 se describen los microorganismos aislados de acuerdo con el sitio de aislamiento; los microorganismos que con mayor frecuencia se aislaron fueron Gram negativos (n = 17, 58.6%).

En cuanto a la evolución durante la hospitalización se observó que en la mayor parte de los episodios (97, 72.3%) la fiebre se resolvió dentro de los primeros tres días con un intervalo de tres a 22 días (mediana dos días). Mientras que el egreso a su domicilio fue entre tres y 150 (mediana 8 días), este último fue un paciente con trasplante de médula ósea debido a que posterior a la resolución de la fiebre permaneció hospitalizado por complicaciones relacionadas con problemas hematológicos. En general, todos los episodios tuvieron una resolución sin complicaciones, egresando posteriormente a su domicilio, sólo tres pacientes fallecieron, dos por choque hipovolémico y uno por disfunción orgánica múltiple atribuida a la progresión de la neoplasia.

### *Evaluación de la escala IBI para la detección de infección*

De acuerdo con los criterios del grupo de Santoloya y col. de los 134 episodios, el número de eventos con IBI fue 29 (21.6%); el de probable IBI, de 14 (10.4%), mientras que los eventos catalogados sin IBI fue de 91 (67.9%). La distribución de las cinco variables que constituyen la escala de IBI en los 134 episodios se describe en el Cuadro 5. Considerando cada una de las variables que constituyen la escala IBI, la PCR  $\geq$  90mg/dL, sola o en combinación, fue la variable que más frecuentemente se identificó (85 episodios, 63.4%), seguido de plaquetas  $\leq$  50,000 (60 episodios, 44.7%), de leucemia en recaída (40 episodios, 29.8%), de tiempo  $<$  7 días de haber recibido QT (23 episodios, 17.1%) y por último la TA  $\leq$  percentila 5 (16 episodios, 11.9%).

En el Cuadro 6 se resume la relación del número de variables de la escala IBI, con los 43 episodios de infección bacteriana invasiva confirmada (n = 29) y de probable infección bacteriana invasiva (n = 14). Como se observa, tal parece que existe una tendencia que a mayor número de variables de la escala se identifican mayor número de casos de IBI; sin embargo, con uno y dos factores esta tendencia no se observó (32.5% y 30.3%, respectivamente). De acuerdo con estos resultados la escala pareciera ser más confiable cuando no hay factores ya que de los 14 episodios sólo en un caso se documentó IBI, o bien, con la presencia de más de tres o cuatro en función que en el 50% de los casos se confirmó IBI. Al analizar la información también se tiene que considerar que en solamente en el 16.4% (n = 22) de los episodios estudiados hubo más de tres (n = 18) o cuatro factores (n = 4). Mientras que en los episodios donde se identificó un factor, PCR elevada la probabilidad de identificar casos de IBI fue del 40.9%, que en ninguno de los episodios donde se identificó leucemia en recaída o el tiempo de QT  $\leq$  7 días como única variable de la escala, se detectó IBI.

De acuerdo con la propuesta del grupo de Santoloya y col., se evaluó la capacidad de la escala IBI para identificar la presencia de IBI o probable IBI (n = 43) como una prueba diagnóstica. En el Cuadro 7 se describen los resultados obtenidos tomando en cuenta el número de variables de la escala;

como se observa, entre menor número de factores la sensibilidad para identificar casos de IBI se incrementa, pero el valor predictivo es menor al 50%. Con la especificidad ocurre una situación contraria, entre mayor número de factores la especificidad se incrementa, pero el valor predictivo negativo varió del 68 a 91.7%. De acuerdo con los resultados de las razones de probabilidad negativa (RPN), la escala parece ser más útil para identificar sujetos sin IBI, entre menor número de factores presenten durante los episodios de neutropenia y fiebre; y con respecto a la razón de probabilidad positiva (RPP) con tres o más factores es cuando la escala ayudaría a detectar casos de IBI, sin embargo, los intervalos de confianza son tan amplios que no permiten conclusiones precisas.

Por último, al analizar la cuenta de monocitos y la fiebre como factores que pudieran ayudar al diagnóstico de IBI se encontró que de los 43 episodios considerados como IBI o probable IBI, en 39 se encontró a su ingreso un número de monocitos  $\leq 100$  cel/mL; mientras que en 31/91 episodios sin IBI la cuenta de monocitos fue mayor de 100 cel/mL. Con respecto a la magnitud de la fiebre, en 29/43 episodios la fiebre fue  $> 38.5^{\circ}\text{C}$  y en 45/91  $< 38.5^{\circ}\text{C}$ .

## DISCUSION

Los pacientes pediátricos con cáncer que presentan episodios de neutropenia y fiebre son un reto en el momento de la primera evaluación al ingresar en el servicio de urgencias de cualquier hospital, ya que al estar al frente al paciente con estas características, el clínico debe considerar si el episodio se resolverá sin complicaciones, o bien, que horas después desarrolle sepsis, sepsis grave, choque séptico, falla orgánica múltiple y muerte. En vista de que generalmente estos pacientes tienen fiebre como única manifestación, el reto consiste en poder determinar en las primeras horas de evaluación, si dicho paciente tiene o no una infección sistémica subyacente.<sup>1,2</sup>

Por las dificultades en identificar una infección sistémica en los pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia, desde hace varias décadas su manejo consiste en la administración hospitalaria de esquemas de antimicrobianos en forma empírica. El resultado de esta conducta terapéutica ha sido la disminución en forma importante de las muertes relacionados con procesos infecciosos.<sup>3</sup>

Sin embargo, se ha documentado que la mayor parte de los episodios de neutropenia y fiebre tienen buen pronóstico, resolviéndose sin complicaciones. Por lo anterior, se han propuesto alternativas de tratamiento donde se disminuya el tiempo de estancia hospitalaria, o incluso, de brindar terapia ambulatoria.<sup>5-10</sup>

Para tratar de orientar a los clínicos que atienden a este grupo de pacientes sobre cuáles pueden ser candidatos para ofrecerles terapia antimicrobiana de manera hospitalaria o ambulatoria, se han realizado estudios para clasificar de manera más objetiva a estos pacientes en dos grupos: con alto o bajo riesgo de tener una infección bacteriana sistémica. En estos estudios se han identificado diversas variables, tanto clínicas como de laboratorio, que pueden ayudar a predecir si un determinado paciente tiene una infección sistémica antes de tener el resultado de los cultivos los cuales habitualmente se toman en las primeras horas de ingreso a los servicios de urgencias. Con estas variables se han construido escalas que en la actualidad y para pacientes adultos, ya están incluidas como guías para determinar la forma de brindar el tratamiento antimicrobiano empírico. De esta forma, al grupo de pacientes clasificados como de bajo riesgo se les puede brindar terapia

antimicrobiana empírica de forma ambulatoria, mientras que a los de alto riesgo de la manera habitual, es decir, dentro del hospital.<sup>4</sup>

A diferencia de los pacientes adultos, en niños hay pocos estudios donde se haya abordado este tema y, hasta el momento, no hay una recomendación específica para el uso de alguna escala. En Chile, la Dra. María Elena Santolaya inició una línea de investigación hace casi una década, en la cual han llevado a cabo diferentes estudios prospectivos, con los cuales se ha propuesto y validado una escala para la identificación de niños con o sin infección bacteriana invasiva (IBI) durante los episodios de neutropenia y fiebre. Esta escala está compuesta de las siguientes cinco variables o factores que deben identificarse dentro de las primeras horas de haber ingresado el niño a urgencias: PCR  $\geq$  90mg/L, leucemia en recaída, hipotensión, cuenta de plaquetas  $\leq$  50,000 cel., y el haber recibido QT  $\leq$  7 días antes del inicio de la fiebre. De acuerdo con el grupo que la desarrolló, la escala tiene una sensibilidad de 90%, una especificidad de 76%, un VPP de 82% y un VPN de 90%, para identificar sujetos con alto riesgo de IBI.<sup>21,22</sup>

Antes de realizar la presente investigación se buscaron pero no se identificaron publicaciones donde se hubiera utilizado esta escala, de ahí que el propósito fue llevar a cabo un estudio donde se evaluara esta escala con un grupo similar de pacientes pero en otro contexto, a fin de darle validez externa en caso de que los hallazgos fueran semejantes. Al aplicar dicha escala, tomando en cuenta los datos del estudio de la Dra. Santolaya, es decir, con tres o más factores de los cinco que componen la escala, en 134 episodios de neutropenia y fiebre obtuvimos una sensibilidad del 25.6%, una especificidad del 87.9%, VPP del 50% y un VPN del 71.4% concluyendo que la escala en nuestro medio no tiene un desempeño similar en cuanto a la detección de casos de IBI, pero se asemeja en cuanto a los resultados para descartar IBI. Evaluando los factores por separado o en conjunto pudimos observar que en aquellos que presentaban dos o menos variables tuvieron una sensibilidad del 65.1% y una especificidad del 45.1% con un VPP 35.9% y VPN del 73.2% lo que nos indica, junto con el análisis de tres o más factores que no es lo suficientemente útil para estratificar a los pacientes en alto riesgo de IBI. Por otro lado, en los episodios donde se tenían tres o más variables pudimos

observar que dicha escala se desempeña mejor en comparación con dos o menos factores en cuanto a la especificidad; sin embargo, dado el valor obtenido fue del 50%, se puede determinar que también es poco confiable para detectar a niños de bajo riesgo para el desarrollo de IBI.

Nuestros resultados mostraron que en los 134 episodios considerados como IBI predominó la presencia de uno o dos factores de los cinco descritos de la escala, con un porcentaje de 32 y 41.8% respectivamente. El factor que se presentó más frecuente en los casos de IBI fue la presencia de PCR  $\geq 90$  mg/L (20.9%) seguido de una cuenta de plaquetas  $\leq 50,000$  (9.3%), pero también es de llamar la atención que entre los pacientes sin IBI ( $n = 91$ ) la presencia de PCR elevada se presentó en el 56% de los casos ( $n = 48$ ) y plaquetas  $< 50,000$  en un 25% ( $n = 34$ ). Lo anterior nos deja ver que por la sólo detección de uno de estos factores, la probabilidad de identificar casos de IBI no es confiable. La presencia de los otros tres factores de la escala, solos o en conjunto, se observaron más dentro del grupo sin IBI, para TA  $<$  percentila 5 en el 62% (8/21 episodios) y en el 81% para leucemia en recaída (30/37 episodios) y el tiempo de QT  $< 7$  días (17/21 episodios). Estos datos son diferentes a lo reportado por Santolaya y col. en sus dos publicaciones, ya que hubo una relación clara entre mayor número de factores y el desarrollo de IBI.<sup>21,22</sup>

En lo que respecta al desenlace en la evolución de los episodios, 131/134 progresaron hacia la resolución, solamente en un episodio se presentó un choque séptico a las 48 horas del ingreso remitiendo el mismo después de 72 horas de manejo en terapia intensiva, y dos pacientes fallecieron (1.5% de mortalidad) por causas relacionadas con la patología de base. La evolución de los niños incluidos en esta serie es similar con lo reportado por Santolaya y col. en el 2001<sup>21</sup> y en el 2002<sup>22</sup> donde se reportó una mortalidad del 2.2 y 1.5%, respectivamente.

Los resultados que se obtuvieron en el presente estudio indican que la escala no tiene el mismo desempeño que los autores originales describen, por lo que no pareciera ser tan confiable. Sin embargo, los hallazgos deben tomarse con reserva ya que el estudio tiene limitaciones, por ejemplo la determinación de la PCR no ocurrió en todos los casos dentro de las primeras 24 h de haber

ingresado como lo llevaron a cabo Santolaya y col.; además que el número de episodios es de 134 en comparación a los 447 informados en el 2001 y a los 263 del 2002.

En contraste con lo anterior, es de llamar la atención que hasta el momento la escala de IBI no se haya reportado su utilidad en otros reportes de investigación, como lo que ha ocurrido con la escala MASCC para identificar pacientes adultos con bajo riesgo.<sup>4</sup> Además, muy recientemente el mismo grupo que publicó la escala IBI, realizó otro estudio donde se evalúa a la PCR y a IL-8 como marcadores de sepsis severa ya que "...las escalas actuales para determinar el riesgo no han probado ser exitosas para discriminar los pacientes que tienen el riesgo de evolucionar favorablemente...".<sup>30</sup> Esta afirmación hace suponer que a pesar de las limitaciones del presente estudio, los resultados del presente estudios puedan sean ciertos y que existe la necesidad de disponer de escalas en niños, como se demuestra en la publicación reciente de otros estudios similares.<sup>30-32</sup>

En conclusión, podemos afirmar que hasta el momento no existe una escala que clasifique adecuadamente a los niños con cáncer en alto o bajo riesgo de desarrollar una infección bacteriana invasiva; sin embargo, los intentos por realizarla han llevado a los investigadores a proponer una serie de variables o factores que en su conjunto pueden ayudar a los clínicos para identificar a los pacientes que tienen posibilidad de desarrollar IBI. En nuestro estudio, al aplicar la escala en este hospital, se determinó que no tiene un buen desempeño para identificar a los pacientes con alto riesgo pero la falta de identificación de los factores de alto riesgo pudiera ser útil para detectar a los casos con bajo riesgo de desarrollar IBI, pero esto no es preciso. Considerando nuestros resultados podemos agregar que en el estudio realizado con pacientes del Hospital de Pediatría del CMN SXXI no pudieron incluirse un mayor número de ellos por no contar con las variables necesarias para ser aplicada la escala, asimismo, al ser un estudio retrolectivo no fueron estandarizadas la toma de variables como la tensión arterial o la elevación de la temperatura para ser considerada como fiebre a la vez que la toma de PCR y hemocultivos no en todos los casos se realizó al ingreso al hospital lo que pudo haber influido en los resultados. Estas diferencias con el estudio original son de gran

relevancia ya que de haberse controlado las variables hubiéramos podido captar más pacientes y con ello tener más elementos para considerar la utilidad de la escala.

En el futuro, parece ser importante desarrollar escalas confiables para los niños con cáncer, durante los episodios de neutropenia y fiebre, a fin de poder establecer una terapia más adecuada, de acuerdo al tipo de riesgo para mejorar la calidad de vida y los costos de la atención.

**Cuadro 1.** Características generales de los 103 pacientes con cáncer incluidos.

<b>CARACTERÍSTICA</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Edad en meses</b> (mediana, mínimo, máximo,)	96 (7 – 215)	
<b>Sexo</b>		
Femenino	54	47.5
Masculino	49	52.4
<b>Estado de nutrición</b>		
Normal	80	77.6
Desnutrido	21	20.3
Obesidad o sobrepeso	2	1.9
<b>Tipo cáncer</b>		
Leucemia linfoblástica aguda	42	40.8
Leucemia no linfoblástica aguda	12	11.7
Sarcomas*	22	21.4
Linfoma No Hodgkin	4	3.9
Neuroblastoma	4	3.9
Meduloblastoma	3	2.9
Otros tumores sólidos**	16	15.5

\* Rbdomiosarcoma (17), sarcoma osteogénico (5).

\*\* Retinoblastoma (1), disgerminoma (1), teratoma inmaduro (1), mixoma mediastinal (1), tumor de senos endodérmicos( 2), hepatoblastoma (1), histiocitosis (2), hemangioendotelioma (1), glioblastoma multiforme (1), schawnnoma (1), tumor rabdoide de riñon (1), tumor neuroectodérmico primitivo (1), fibrosarcoma (1), tumor germinal mixto (1).

**Cuadro 2.** Características de los 134 episodios de neutropenia y fiebre en el momento del ingreso.

<b>CARACTERÍSTICA</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Etapa de tratamiento</b>		
Mantenimiento	80	59.7
Inducción a la remisión	26	19.4
QT de rescate	8	5.9
QT paliativa	7	5.2
Consolidación	6	4.4
Reinducción a la remisión	5	3.7
QT de intensificación	2	1.4
<b>Tiempo del inicio del episodio y atención</b>		
72 horas	99	73.8
48 horas	33	24.6
24 horas	2	1.5
<b>Magnitud de la fiebre</b>		
38.0	59	44.0
38.5	21	15.6
39.0	42	31.3
39.5	2	1.4
40.0	10	7.4
<b>Leucemia en recaída</b>	40	29.8
<b>Tensión arterial &lt; percentila 5</b>	16	11.9
<b>&lt; 7 días de QT previa</b>	23	17.1
<b>Neutropenia severa (&lt; 500 cel.)</b>	134	100
<b>Plaquetas ≤ 50,000</b>	60	44.7
<b>Monocitos ≤ 100 células</b>	104	77.6
<b>Proteína C reactiva ≥ 90 mg/dL</b>	86	64.1

QT: quimioterapia

**Cuadro 3.** Características de los procesos infecciosos detectados en los 134 episodios de neutropenia y fiebre.

Sitio	Número de eventos	Número de aislamientos
	N (%)	N
Bacteriemia	15 (11.1)	15
Neumonía	11 (8.2)	0
CVC (hemocultivo)	8 ( 5.9)	8
IVAS	8 (5.9)	0
Gastroenteritis	7 (5.2)	0
Candidiasis (oral y genital)	7 (5.2)	0
Celulitis	5 (3.7)	3
Absceso *	3 (2.2)	0
Traqueitis	2 (1.4)	2
Sinusitis	1 (0.7)	0
Otitis media	1 (0.7)	0
Herpes oral	1 (0.7)	0
Osteomielitis	1 (0.7)	0
Infección de vías urinarias	1 (0.7)	1
<b>TOTAL</b>	<b>72</b>	<b>29</b>

**IVAS:** infección de vías aéreas superiores. **CVC:** catéter venoso central.

\* Absceso perianal (1), absceso en cuello (1), absceso en glúteo (1).

**Cuadro 4.** Tipo de bacterias aisladas de acuerdo con los 29 aislamientos realizados en los 134 eventos de neutropenia y fiebre.

Microorganismo aislado	Sitio de aislamiento
<i>E. coli</i> (n = 5)	Hemocultivo CVC (2) Hemocultivo periférico (1) Punción aspiración (2)
<i>Staphylococcus aureus</i> (n = 4)	Hemocultivo (4)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n = 4)	Hemocultivo CVC (1) Hemocultivo periférico (1) Aspiración traqueal (2)
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i> (n = 3)	Hemocultivo CVC (1) Hemocultivo periférico (1) Punción aspiración (1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 3)	Hemocultivo CVC (2) Hemocultivo periférico (1)
<i>Enterobacter aerogenes</i> (n = 2)	Hemocultivo CVC (1) Hemocultivo periférico (1)
<i>Moraxella sp.</i> (n = 1)	Hemocultivo periférico
Candida sp. (n = 1)	Hemocultivo periférico
<i>Enterobacter cloacae</i> (n = 1)	Hemocultivo CVC
<i>Streptococcus acidominimus</i> (n = 1)	Hemocultivo CVC
<i>Streptococcus viridans</i> (n = 1)	Hemocultivo periférico
<i>Candida tropicalis</i> (n = 1)	Hemocultivo periférico
<i>Acinetobacter spp.</i> (n= 1)	Hemocultivo periférico
<i>Morganella g.</i> (n = 1)	Urocultivo

**Cuadro 5.** Frecuencia de las variables de la escala de Infección Bacteriana Invasiva (IBI) en 134 episodios de neutropenia y fiebre.

<b>Variables de IBI</b>	<b>IBI</b>	<b>Probable IBI</b>	<b>Sin IBI</b>	<b>Total</b>
	n	n	n	N (%)
PCR + plaquetas ≤ 50,000 cel.	8	4	13	25 (18.6)
PCR ≥ 90 mg/dL	5	4	13	22 (16.4)
Sin alguna variable de la escala	0	1	12	13 (9.7)
PCR + Leucemia en recaída	2	2	6	10 (7.4)
Leucemia	0	0	9	9 (6.7)
Plaquetas	3	1	4	8 (5.9)
Leucemia + PCR + plaquetas	2	1	4	7 (5.2)
PCR + QT	2	0	4	6 (4.4)
Leucemia + < 7 días de QT	0	0	5	5 (3.7)
PCR + plaquetas + TA ≤ percentila 5	3	0	2	5 (3.7)
< 7 días QT	0	0	3	3 (2.2)
Plaquetas + TA	0	0	3	3 (2.2)
Leucemia + plaquetas	0	0	3	3 (2.2)
PCR + plaquetas + leucemia + TA	2	0	1	3 (2.2)
PCR + plaquetas + QT	1	0	1	2 (1.4)
PCR + plaquetas + leucemia + QT	1	0	1	2 (1.4)
Plaquetas + QT	0	0	2	2 (1.4)
PCR + TA	0	0	2	2 (1.4)
TA	0	1	0	1 (0.7)
QT + TA	0	0	1	1 (0.7)
Leucemia + PCR + QT	0	0	1	1 (0.7)
PCR + QT + TA	0	0	1	1 (0.7)
<b>Total</b>	<b>29</b>	<b>14</b>	<b>91</b>	<b>134</b>

**Cuadro 6.** Probabilidad de ocurrencia de infección bacteriana invasiva (IBI), de acuerdo con el número de factores de la escala IBI.

Factores de la escala	No. episodios totales (n = 134)	Frecuencia de IBI*	
		N	%
<b>0</b>	13	1	7.6
<b>1</b>	43	14	32,5
<i>Proteína C reactiva ≥ 90mg/L</i>	22	9	40.9
<i>Plaquetas ≤ 50,000 cel.</i>	8	4	50
<i>Leucemia en recaída</i>	9	0	0
<i>TA ≤ percentila 5</i>	1	1	100
<i>≤7 días de QT</i>	3	0	0
<b>2</b>	56	17	30.3
<b>3</b>	18	9	50
<b>4</b>	4	2	50
<b>5</b>	0	-	-

\* Se considera IBI y probable IBI.

**Cuadro 7.** Distribución de los casos de IBI de acuerdo al número de factores presentes en cada episodio de neutropenia y fiebre.

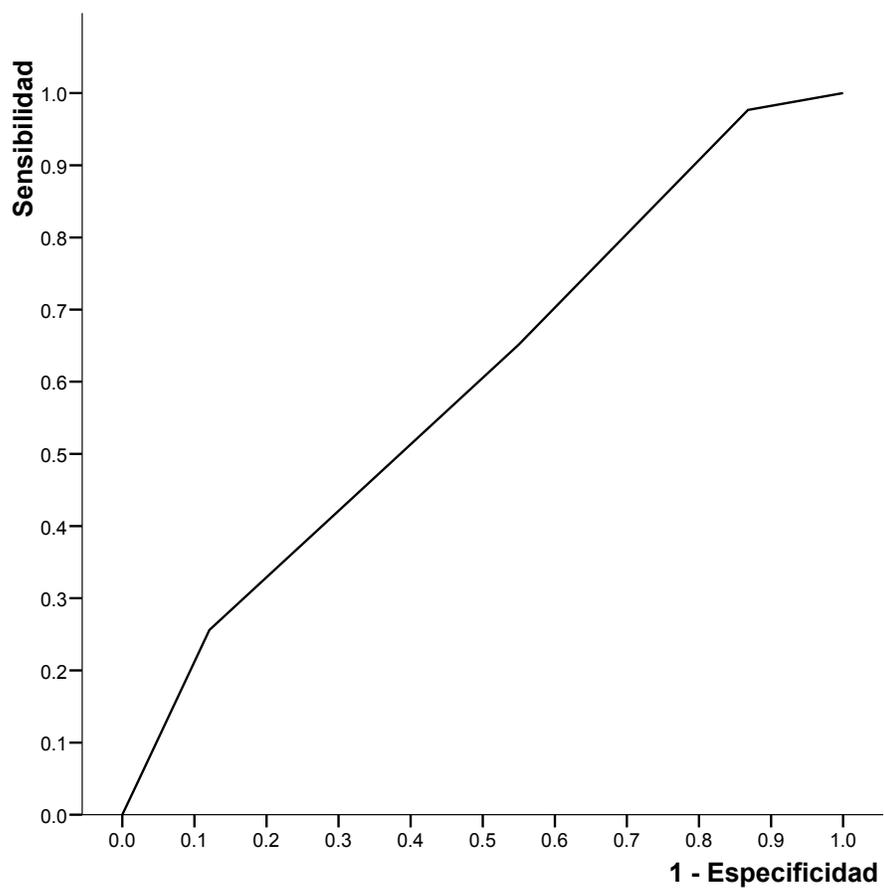
No de Factores	VP	VN	FP	FN	Total
0	1(.7%)	42 (31%)	12 (9%)	79 (58%)	134 (100%)
1	42 (31%)	11 (8%)	80 (59%)	1(.7%)	134 (100%)
2	28 (20%)	41 (30%)	50 (37%)	15 (11)	134 (100%)
3	11(8%)	80 (59%)	11 (8%)	32 (23%)	134 (100%)
4	2 (1.4%)	89 (66%)	2 (1.4%)	41(30%)	134 (100%)

**Cuadro 8.** Capacidad de la escala de Santolaya y col. para identificar los casos de Infección Bacteriana Invasiva (IBI), de acuerdo con el número de variables, en los 134 episodios de neutropenia y fiebre analizados\*.

Número de variables de la escala IBI	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor predictivo positivo (%)	Valor predictivo negativo (%)	Razón de probabilidad
<b>0</b>	2.3 (0.1 – 12.1)	86.8 (78 – 92.3)	7.6 (0.4 – 33.3)	65.2 (53 – 73)	<b>0:</b> 0.17
<b>≥ 1 vs &lt;1</b>	97.7 (95.1 – 99.0)	12.1 (7.0 – 17.6)	34.4 (27 – 41)	91.7 (87.2 – 95.7)	<b>1:</b> 1.02
<b>≥ 2 vs &lt;2</b>	65.1 (57.0 – 73.0)	45.1 (33.0 – 53.0)	35.9 (28.0 – 42.0)	73.2 (66.0 – 80.5)	<b>2:</b> 1.03
<b>≥ 3 vs &lt;3</b>	25.6 (14.9 – 40.2)	87.9 (79.6 – 93.1)	50.0 (30.7 – 69.3)	71.4 (62.5 – 79.0)	<b>3:</b> 2.11
<b>≥ 4 vs &lt;4</b>	4.7 (1-3 – 15.5)	97.8 (92.3 – 99.4)	50.0 (15.0 – 85.0)	68.5 (60.0 – 75.8)	<b>4:</b> 2.11

\* Valores entre paréntesis, intervalos de confianza al 95%.

Curva ROC



## BIBLIOGRAFÍA

1. Bodey GP, Bucley M, Sathe YS, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328-40.
2. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993; 328: 1323-32.
3. Sanchez-Muñoz A, García-Carbonero R, Cortés-Funes H, et al. Evolving treatment of fever and neutropenia in cancer patients. *Rev Oncol* 2002; 4: 297-307.
4. Hughes WT, Armstrong D, Bodey G.P, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34; 730-751.
5. Segal BH, Walsh TJ, Holland SM. Infections in the cancer patient. En: *Principles and Practice of Oncology*. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2000; 2815-2868.
6. Glauser M P, Calandra T. Infections in patients with hematologic malignancies. En: Glauser M P, Pizzo P A, eds. *Management of infections in immunocompromised patients*. London: WB Saunders; 2000; 141-88.
7. Marchetti O, Calandra T. Infections in neutropenic cancer patients. *Lancet* 2002; 359: 723-5.
8. Sipsas NV, Bodey GP, Kontolyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer* 2005; 103:1104-13.
9. Cometta A, Calandra T, Bille J, et al. *Escherichia coli* resistant to fluoroquinolones in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 1994; 330: 1240-1.
10. Cruciani M, Rampazzo R, Malena M, et al. Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 795-805.
11. Payá E, Álvarez A, Avilés C, et al. Agentes causantes de infecciones del torrente circulatorio en niños con cáncer, en cinco hospitales de Santiago (1994-1998). *Rev Med Chile* 2001; 129: 1297-304.
12. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, et al. A double blind, comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999 ; 341:305-11.
13. Kern WV, Cometta A, de Bock R, et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341:312-318.
14. Finberg R, Talcott J. Fever and neutropenia: How to use a new treatment strategy. *N Engl J Med* 1999;341:362-3.
15. Talcott J, Finberg R, Mayer R, et al. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2561-8.

16. Talcott J, Siegel R, Finberg R, et al. Risk assessment in cancer with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule.
17. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, 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: 3038-51.
18. Uys A, Rapoport BL, Anderson R. Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk-index score. *Support Care Cancer* 2004;12: 555-60.
19. Rackoff W, Gonin R, Robinson C, et al. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 1996; 14: 919-24.
20. Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B, et al. "Low-risk" prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1012-9.
21. Santolaya ME, Álvarez A, Becker A, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever. *J Clin Oncol* 2001 19: 3415-21.
22. Santolaya ME, Álvarez AM, Avilés CL, et al. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 678-83.
23. Rondinelli PI, Ribeiro KC, de Camargo B. A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28: 665-70.
24. Santolaya ME, Alvarez, Avilés CL, et al. Admission clinical and laboratory factors associated with death in children with cancer during a febrile neutropenic episode. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 794-88.
25. Freifeld A, Sankaranarayanan J, Ullrich F, et al. Clinical practice patterns of managing low –risk adult febrile neutropenia during cancer chemotherapy in the USA. *Support Care Cancer* 2008;16:181-9.
26. Chilshom J. Domment R. The evolution towards ambulatory and day-case management of febrile neutropenia. *Br J Hematol.* 2006;135: 3-16.
27. Santolaya ME, Álvarez AM, Avilés CL, et al. Early hospital discharge followed by outpatient management versus continued hospitalization of children with cancer, fever, and neutropenia at low risk for invasive bacterial infection. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3784-9.
28. Philips R, Skinner R, Chisholm. Treating low-risk febrile neutropenia: Jenny's story. *Arch Dis Child* 2007; 92: 7 – 8.
29. Philips B, Selwood K, Lane SM, et al. Variation policies for the management of febrile neutropenia in United Kingdom Children's Cancer Study Group centres. *Arch Dis Child* 2007; 92: 495 – 8.
30. Santolaya ME, Alvarez AM, Aviles CL, et al. Predictors of severe sepsis not clinically apparent during the first twenty-four hours of hospitalization in children with cancer, neutropenia, and fever. A prospective, multicenter trial. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 538 – 43.

31. El-Maghraby SM, Moneer MM, Ismail MM, et al. The diagnostic value of C-reactive protein, interleukin-8, and monocyte chemotactic protein in risk stratification of febrile neutropenic children with hematologic malignancies. *Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29:131-6.
32. Diepold M, Noellke P, Duffner U, et al. Performance of Interleukin-6 and Interleukin-8 serum levels in pediatric oncology patients with neutropenia and fever for the assessment of low-risk. *BMC Infectious Diseases* 2008; 8:28.