



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

PREDICTORES DE CHOQUE SÉPTICO
O BACTERIEMIA EN NIÑOS CON
NEUTROPENIA FEBRIL
POSTQUIMIOTERAPIA

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :

INFECTOLOGÍA

P R E S E N T A:

Dr. Luis Antonio Ocampo Ramírez

TUTOR:

Dra. Martha J. Avilés Robles

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2023





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se realizó con la colaboración del Dr. Sarbelio V. Chavira y
Javier J. Romero de la Universidad de
Nueva D...
Médico Cirujano del Hospital Infantil de México Federico Gómez

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

DEDICATORIAS

A mis padres y hermano, que sin ellos no hubiera logrado esta meta en mi vida. Muchas gracias por acompañarme en este camino por tu amor incondicional y tu entusiasmo por siempre estar a mi lado. Gracias por el tiempo y las enseñanzas, por motivarme que siempre esté por arriba de los demás. A mi hermano, que me ha acompañado y alentado durante este tiempo siempre seguro y siempre motivándome a ser mejor en la vida a día, por tu amor y amistad gracias.



A mis maestros por el tiempo que dedicaron a compartir sus conocimientos con mi familia. Gracias por haberme guiado a esta meta. Gracias a la Dra. Martha J. Avilés Robles por su apoyo y enseñanza, por su tiempo y su dedicación. Gracias a mi familia y a todos los que me apoyan en esta etapa de mi vida.

DRA. MARTHA J. AVILÉS ROBLES
JEFE DE SERVICIO INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO DR FEDERICO GÓMEZ

AGRADECIMIENTOS

Este estudio se llevó a cabo con la colaboración del Dr. Nitesh V. Chawla y Jennifer J. Schnur del Lucy Family Institute for Data & Society de la Universidad de Notre Dame, E.U.A. Así como de la Dra. Elisa Dorantes Acosta y El Dr. Horacio Márquez González del Hospital Infantil de México Federico Gómez

DEDICATORIAS

A mis padres y hermano, que sin ellos no hubiese logrado una meta más en mi vida. Madre, gracias por acompañarme en este camino, por tantos desvelos juntos y tu entusiasmo para alentarme cada día. Papá, gracias por el tiempo y las enseñanzas, por recordarme que nuestro límite siempre está por arriba de los demás. A mi hermano, que me ha acompañado y alentado durante este tiempo, siempre orgulloso y siempre motivándome a ser mejor en el día a día, por tu amor y amistad, gracias.

A mis maestros, por el tiempo y esfuerzo que dedicaron a compartir sus conocimientos, sin su instrucción profesional no habría llegado a esta meta. Gracias a la Dra. Martha Avilés, quien confió en mi desde que era un estudiante, la admiro y la aprecio.

A Dios, por darme la vida, salud y sabiduría, por ser tan bondadoso conmigo y mi familia y dejarnos cumplir una meta más juntos.

Índice

MARCO TEÓRICO	5
ANTECEDENTES	7
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	11
JUSTIFICACIÓN	12
OBJETIVOS	12
Principal	12
Secundarios	12
HIPÓTESIS.....	13
MÉTODOS.....	13
Diseño del estudio	13
Criterios de inclusión	13
Criterios de exclusión	14
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	14
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	16
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	17
RESULTADOS	17
DISCUSIÓN.....	23
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	28
REFERENCIAS	30

RESUMEN

Introducción.- La fiebre y neutropenia es un indicador temprano de infección en pacientes oncológicos asociada a la quimioterapia. En este estudio propusimos determinar predictores clínicos de choque séptico o bacteriemia en pacientes pediátricos con cáncer y diagnóstico de neutropenia febril y así crear un modelo que clasifique a los pacientes de bajo riesgo para estos desenlaces.

Objetivo.- Determinar qué factores clínicos funcionan como predictores de choque séptico y/o bacteriemia en pacientes con cáncer y neutropenia febril, para posteriormente crear una escala de clasificación de riesgo.

Metodología.- Estudio de cohorte con análisis retrospectivo con datos de pacientes oncológicos que ingresaron de julio del 2015 a septiembre del 2017 con neutropenia febril. Se seleccionó de manera aleatoria un episodio de neutropenia febril por paciente. El análisis estadístico incluyó análisis por distribución, pruebas de hipótesis y regresión logística multivariada para determinar características clínicas asociadas al desarrollo de choque séptico y/o bacteriemia.

Resultados: Un total de 865 episodios de neutropenia febril se documentaron en 429 pacientes. En los 404 episodios que se analizaron, 20.8% desarrollaron episodios de bacteriemia y/o choque séptico, siendo el 70% por bacterias Gram negativas. Las características clínicas que fueron estadísticamente significativas para predecir los desenlaces fueron cáncer hematológico ($p < 0.001$), cáncer en recaída ($p = 0.011$), conteo plaquetario ($p = 0.004$), y la edad ($p = 0.023$). Los modelos de regresión logística multivariados alcanzaron un área bajo la curva = 0.66 (0.56-0.76 IC 95%). Los puntos de corte de la clasificación alcanzaron una sensibilidad = 0.96, especificidad = 0.33, VPP = 0.40 y VPN = 0.95.

Conclusiones: Éste modelo, basado en características clínicas simples puede utilizarse para identificar pacientes de bajo riesgo para bacteriemia y/o choque séptico.

MARCO TEÓRICO

Los procesos infecciosos son una complicación frecuente del tratamiento de los padecimientos oncológicos en los pacientes pediátricos. A pesar de que el cáncer en niños es raro, es la causa más importante de muerte en los niños, siendo los tipos de cáncer más comunes las leucemias, tumores de sistema nervioso central y linfomas, seguido de otros tipos de tumores.

Para el tratamiento de dichos padecimientos, en la mayoría de los casos, se utilizan tratamientos quimioterapéuticos los cuales, se basan en regímenes establecidos y estudiados para remisión de la enfermedad de base, sin embargo, como algunos otros medicamentos, se pueden desarrollar efectos adversos a dichos tratamientos como la mielosupresión que causan y que conlleva a la depleción de líneas celulares completas y consecuentemente las complicaciones de la pérdida de la función de las mismas, como los eventos de trombosis, sangrado e infecciones.

Las infecciones en los pacientes oncológicos son más frecuentes dado que la función del sistema inmunológico se ve alterada tanto cualitativamente como cuantitativamente por la mielosupresión que causan los agentes quimioterapéuticos.

En un estudio retrospectivo realizado por Afzal *et al.*, publicado en la revista *The Pediatric Infectious Disease Journal*, de 425 niños con terapia de inducción a la remisión para leucemia linfoblástica aguda en un hospital de tercer nivel en Canadá, el 20% de los pacientes se enfrentó a una infección documentada, al igual que, se demostró que la neutropenia se encontraba dos veces más frecuente en aquellos que desarrollaron infecciones que en los que no se documentó dicho proceso, por lo que dada la alta tasa de mortalidad de los pacientes con neutropenia inducida por quimioterapia y los probables procesos infecciosos adyacentes, hacen que la presencia de fiebre y neutropenia en estos pacientes deba de ser evaluada y tratada de manera agresiva.

Para esclarecer el diagnóstico de este importante padecimiento, es necesario definir las características que deberán tomarse en cuenta para integrar dicho diagnóstico, identificarlas e iniciar de manera temprana el abordaje de ésta entidad, por lo que, de acuerdo a las definiciones de la *IDSA* en sus guías de práctica clínica para el uso de agentes antimicrobianos en pacientes neutropénicos con cáncer y de acuerdo con el *Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica 2021*, definiremos neutropenia como un recuento de neutrófilos total de $<500 \text{ cels/mm}^3$ o una cuenta absoluta de neutrófilos que se espera disminuya $<500 \text{ cels/mm}^3$ durante las siguientes 48h; y fiebre como aquel registro único de temperatura axilar $>38.5^\circ\text{C}$ o dos mediciones de $>38^\circ\text{C}$ con una separación de ambas determinaciones de al menos una hora.

La fiebre y neutropenia es la complicación más frecuente en los pacientes pediátricos con diagnósticos oncológicos que reciben quimioterapia. El tratamiento antibiótico intravenoso empírico de amplio espectro ha sido el estándar de atención de dichos cuadros (1). Sin embargo, el riesgo de complicaciones graves como bacteriemia o choque séptico no es la misma para todos los pacientes, especialmente en aquellos que viven en países en vías de desarrollo. La identificación de los pacientes de bajo riesgo para estas complicaciones es relevante para determinar qué pacientes pueden beneficiarse de recibir tratamientos antibióticos acortados o egresar de manera temprana a domicilio para el tratamiento ambulatorio (2,3).

ANTECEDENTES

Los modelos que predicen el riesgo deben ser precisas, aplicables e interpretables en otros escenarios (4).

Históricamente, se han realizado y revisado diversas escalas para tratar de determinar las mejores variables para evitar los desenlaces fatales y el aumento de la mortalidad en los pacientes con alto riesgo de estas complicaciones mencionadas previamente, diversas en sus poblaciones de estudio y con diferentes mediciones tanto clínicas como de laboratorio para tratar de validar una escala a esta población tan específica de pacientes.

En 1996, Rackoff realizaba las primeras evaluaciones de los eventos de neutropenia y fiebre (FN), documentando 115 eventos en 72 niños con cualquier tipo de cáncer durante 10 meses, definiendo bacteriemia como cualquier cultivo positivo por un medio cualitativo en un sistema automatizado (BACTEC), explorando factores de riesgo como el recuento absoluto de neutrófilos, la temperatura al ingreso y datos demográficos del paciente como el estado de la enfermedad, grado de mucositis, apariencia general, la presencia de catéteres de larga permanencia, demostrando que el recuento absoluto de monocitos y la temperatura al ingreso mostraban una diferencia estadísticamente significativa en los modelos de regresión logística con un OR de 4.4 (1.6-12.9) para el grupo de alto riesgo, recordando que ésta escala fue aplicada en pacientes de E.U.A y con las diferencias que tanto el país como la población pueden tener con nuestra sociedad.

Por otra parte, Santolaya *et. al.*, en un artículo titulado *Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever* en 2001, evaluado en población pediátrica de hospitales de Santiago, Chile, documentó 447 eventos de FN en 257 niños con cáncer, siendo predominantemente la leucemia linfoblástica aguda en un 40% buscó identificar los factores independientes que predecían el riesgo de infección

bacteriana invasiva en pacientes con fiebre y neutropenia, encontrando la asociación con los factores de recaída de leucemia, uso de quimioterapia intensa, presencia de catéter de larga permanencia, menos de siete días de la quimioterapia previa, temperatura $>39^{\circ}\text{C}$, presencia de hipotensión, una cuenta absoluta de neutrófilos menor o igual a $100\text{cels}/\text{mm}^3$, proteína C reactiva (PCR) mayor de $90\text{mg}/\text{L}$ y una cuenta plaquetaria menor o igual a $50,000/\text{mm}$ fueron significativamente asociadas con riesgo de infección bacteriana invasiva en el análisis univariado hasta en un 48% si se contaba con dos o más factores de riesgo.

En Estados Unidos, en el año de 2001, se realizó una cohorte retrospectiva de cinco años, multicéntrica, de niños oncológicos con fiebre y neutropenia en donde evaluaron parámetros clínicos asociados a bajo riesgo de bacteriemia, no encontrando una asociación significativa de dichos parámetros, dada la poca frecuencia de eventos adversos asociados a bacteriemia, sin embargo, los pacientes que tenían menor riesgo de presentar bacteriemia, fueron los pacientes con una cuenta absoluta de monocitos mayor a $155\text{cels}/\text{mm}^3$ (OR 0.31) los cuales tuvieron la menor proporción de bacteriemia (6.1%) comparado con otros valores de corte propuestos para la cuenta absoluta de neutrófilos. (14)

En el mismo año, se publicaba en el *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* por Alexander *et. al*, una cohorte retrospectiva de niños con cáncer en el Children's Hospital, Boston analizando pacientes del año 1995, con 188 episodios en 104 niños con cáncer en donde documentó que los pacientes definidos con alto riesgo de infección bacteriana invasiva tenían mayor duración de la neutropenia así como más días de estancia intrahospitalaria concluyendo así, que el uso de criterios para estratificar a los pacientes permitió la selección y observación de los pacientes de bajo y alto riesgo, con las complicaciones y eventos adversos que estos conllevan.

Rondinelli *et. al.*, en un estudio retrospectivo publicado en 2006, documentó 283 episodios de FN en 283 niños, trató de identificar los factores asociados con

complicaciones infecciosas severas como bacteriemia, fungemia o choque séptico, dividiendo a los pacientes en bajo, intermedio y alto riesgo, determinado por variables demográficas, clínicas y de laboratorio, encontrando que ésta escala podría ser aplicable a otras poblaciones y que se podría proponer el manejo ambulatorio de pacientes con bajo riesgo en algún otro estudio prospectivo.

Durante este proceso de identificación de factores de riesgo para estos pacientes tan delicados, se han hecho esfuerzos para tratar de identificar aquellos predictores que pudiesen darnos los puntos clave para identificar los pacientes con riesgo de complicaciones clínicas importantes dada su alta mortalidad y morbilidad. Hakim *et. al* recolectó información de 332 pacientes con fiebre y neutropenia hospitalizados en un periodo de dos años, identificando como predictores importantes como la cuenta absoluta de neutrófilos <100 , temperatura mayor o igual a 39°C , mala apariencia clínica y diagnóstico de leucemia mieloide aguda, sin embargo, se encontró con un factor común dentro de estos ensayos clínicos, la limitante de poder universalizar éstas reglas, por el hecho de ser un estudio prospectivo, el hecho de tener una base en modelos estudiados en adultos y aplicados en niños y definiciones variables de bajo riesgo y puntos de corte estandarizados para los predictores, sin embargo, resalta la importancia de evaluar estos predictores clínicos en pacientes con estas comorbilidades. (12)

Por otra parte, Agyeman *et. al*, en 2011 en un estudio prospectivo multicéntrico del grupo Suizo de pacientes pediátricos oncológicos, recabó episodios de fiebre y neutropenia en niños y utilizó una escala de predictores de riesgo, definiendo una sensibilidad de más del 90% comparando ésta escala con las previamente publicadas y en el análisis multivariado encontró que ocho de las características utilizadas y accesibles a la presentación del paciente con fiebre y neutropenia fueron significativas como predictores asociados a bacteriemia. (19)

Se realizó un meta-análisis en 2016 por Phillips *et al.*, *Predicting Infectious Complications in Children with Cancer* (PICNICC) que incluyó 22 estudios de entre 15 países, en donde en análisis univariado mostró asociaciones con la evidencia microbiológica de infección (MDI) en varios predictores como la temperatura, cuenta leucocitaria total y el diagnóstico de LMA mostrando que un valor de corte menor al 10% de MDI parece prometedor para clasificar a pacientes de bajo riesgo. (18)

En Australia, se realizaba en el año 2019, el primer estudio multicéntrico prospectivo de pacientes pediátricos con fiebre y neutropenia, evaluando las características clínicas al ingreso del paciente, dentro de las primeras 4 horas y a las 48h posteriores al mismo, encontrando que la primera causa de la fiebre fue una bacteriemia en 12.9% de la población estudiada, infección clínicamente probada en el 9.3% de los casos y fiebre de causa desconocida en 56.2% de los casos. Se evaluaron ocho escalas de riesgo, sin embargo, de acuerdo al desempeño de las escalas en este estudio, no hubo alguna que diferenciara de manera casi perfecta en la aplicación clínica a los pacientes con neutropenia febril de alto o bajo riesgo, sugiriendo que si bien, ninguna escala es superior a otra, debe individualizarse de acuerdo a las características de cada población. (21)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Diversas escalas se han realizado para determinar la mejor manera de clasificar a los pacientes, sin embargo, no hay una escala de clasificación para aplicación universal del riesgo, ya que muchas difieren en los factores del hospedero, factores relacionados al tipo de cáncer y de los mismos episodios de fiebre y neutropenia. Recibir tratamiento fuera del hospital puede mejorar la situación financiera de las familias y de los hospitales en los países en vías de desarrollo, mientras se obtienen espacios en hospitales para los pacientes de alto riesgo y que requieren mayor vigilancia (5,6).

En México, se realizó un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico en 2020 por Avilés Robles *et. al.*, de no inferioridad en tres hospitales públicos, en donde se documentó que la terapia antibiótica oral en pacientes de bajo riesgo fue segura y efectiva, siendo no inferior al tratamiento intravenoso comparado, sin embargo, no se ha logrado determinar un modelo de predicción de riesgo en población mexicana, particularmente niños con FN en México, siendo importante determinar si dichos predictores son diferentes a los publicados anteriormente en otros países.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En pacientes atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, ¿Cuáles serán los predictores de riesgo clínicos que puedan identificar con precisión a pacientes con bajo riesgo de complicaciones graves como choque séptico y/o bacteriemia en niños con fiebre y neutropenia secundaria a quimioterapia?

JUSTIFICACIÓN

Diferentes estudios han descrito los predictores de riesgo clínicos y de laboratorio que pueden clasificar a los pacientes de bajo y alto riesgo, con miras a limitar la estancia intrahospitalaria de los pacientes de bajo riesgo, buscar disminuir las complicaciones graves como choque séptico y bacteriemia y también, disminuir los costos en la atención intrahospitalaria y la optimización de los recursos hospitalarios para los pacientes de mayor riesgo.

En México nuestra población difiere de otros países, al ser un país en vías de desarrollo y con otras características clínicas por parte de los pacientes que pudieran inferir en los predictores clínicos de otras escalas para determinar el riesgo de complicaciones severas asociadas a FN.

Al conocer los predictores de riesgo basados en las variables clínicas de una población mexicana de niños con cáncer, podemos proponer un modelo aplicable a la población mexicana y latinoamericana para poder clasificar a los pacientes en bajo y alto riesgo y así optimizar el tratamiento tanto intra como extrahospitalario.

OBJETIVOS

Principal

Determinar qué factores clínicos funcionan como predictores de choque séptico y/o bacteriemia en pacientes con cáncer y neutropenia febril, creando posteriormente una escala de clasificación de riesgo.

Secundarios

1. Describir la presencia y frecuencia de microorganismos aislados en hemocultivos.

2. Describir las características demográficas de la población de niños con episodios de fiebre y neutropenia.
3. Describir la frecuencia de episodios graves de los pacientes con fiebre y neutropenia de acuerdo al riesgo presentado.

HIPÓTESIS

Las características clínicas de los pacientes al ingreso, puede identificar a los pacientes con riesgo de eventos graves asociados a las complicaciones infecciosas de la fiebre y neutropenia como choque séptico y/o bacteriemia.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Análisis retrospectivo con datos clínicos de una cohorte observacional prospectiva

Periodo de estudio

De julio 2015 a septiembre 2017

Lugar de estudio:

Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Criterios de inclusión:

Información de niños con las siguientes características:

1. Un mes a 18 años de edad, ambos sexos.
2. Diagnóstico en Hospital Infantil de México Federico Gómez de cualquier tipo de cáncer.

- Eventos de fiebre y neutropenia de inicio fuera del hospital, documentados al ingreso hospitalario

Criterios de exclusión:

- Pacientes transplantados de células progenitoras hematopoyéticas.
- Eventos de neutropenia y fiebre que hayan iniciado de forma intrahospitalaria.
- Pacientes en los cuales no se encuentre información en el expediente acerca de la edad al diagnóstico y/o variables a estudiar para predictores de riesgo.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Tabla 1. Definiciones operacionales de variables utilizadas

Variable a estudiar	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Categoría / Unidad de Medición
Fiebre	Elevación anormal de la temperatura corporal que ocurre como respuesta biológica controlada por el sistema nervioso central	Se obtendrá de la base de datos, con los signos vitales al momento del ingreso del paciente	Cuantitativa	>38.3°C o dos mediciones mayores o iguales a 38°C
Neutropenia	Recuento absoluto de neutrófilos menores a 500	Se obtendrá de la base de datos, en la primer biometría hemática reportada	Cualitativa y categórica	Cuenta absoluta de neutrófilos <500cels/mm ³
Sexo	Conjunto de peculiaridades que caracterizan a los individuos de una especie.	Se obtendrá de la base de datos.	Cualitativa	Femenino Masculino

Edad al ingreso	Edad cronológica en años al momento en el que se realiza el diagnóstico.	Se obtendrá de la base de datos, al momento del ingreso del paciente.	Cuantitativa	Años de edad
Tipo de cáncer	Enfermedad en las que algunas células del cuerpo se multiplican sin control y se diseminan a otras partes del cuerpo	Se obtendrá de la base de datos.	Cualitativa	Cáncer hematológico: leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, linfoma No Hodgkin, linfoma de Hodgkin; tumores sólidos: rabdomiosarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, Tumor cerebral de alto grado, neuroblastoma, retinoblastoma, hepatoblastoma, tumor gonadal/germinal, otros sarcomas, tumor cerebral de bajo grado, tumor de Wilms
Fase de quimioterapia	Uso de fármacos para destruir a células cancerosas	Se obtendrá de la base de datos	Cualitativa	Fase de inducción, terapia posterior a la remisión y consolidación.
Días desde la última quimioterapia	Días que transcurren desde el inicio de la quimioterapia hasta el ingreso.	Se obtendrá de la base de datos	Cuantitativa	Días transcurridos totales.
Estadio del cancer	Determinación de la extensión o gravedad de la enfermedad	Se obtendrá de la base de datos	Cualitativa	Sin recaída Con recaída
Profilaxis	Prevención o control de la propagación de una infección o enfermedad	Se obtendrá de la base de datos	Cualitativa categórica	Con profilaxis Sin profilaxis
Signos vitales	Valores que reflejan las funciones esenciales del cuerpo al ingreso del paciente	Se obtendrá de la base de datos	Cuantitativa	Frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, temperatura y presión arterial.

Exámenes de laboratorio al ingreso	Prueba exploratoria que consiste en toma de muestras biológicas de un paciente para análisis al ingreso del paciente	Se obtendrá de la base de datos	Cuantitativo	hemoglobina, plaquetas, recuento absoluto de neutrófilos, recuento absoluto de monocitos y resultado de hemocultivos tomados al ingreso.
------------------------------------	--	---------------------------------	--------------	--

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se seleccionó al azar un episodio de fiebre y neutropenia por paciente para evitar sesgos. Se realizaron pruebas de Mann-Whitney y Fisher durante el análisis univariado. Se realizó una prueba de Mann-Whitney de dos colas con respecto a cada característica entre el grupo con el resultado primario de interés (choque séptico y/o bacteriemia) vs el grupo que no experimentó el resultado de interés para determinar si existe una diferencia estadísticamente significativa entre las distribuciones respectivas. Para cada característica binaria, realizamos pruebas de Fisher para medir la asociación entre las características de riesgo y el resultado primario de interés. Se definió como significancia estadística el nivel de $\alpha = 0.05$ en los análisis.

En la etapa de análisis multivariado, se ajustó un modelo de regresión logística multivariado para predecir la aparición de los resultados primarios de interés en cada paciente usando las características clínicas de riesgo. El modelo de regresión logística se evaluó en el 80% de la muestra, utilizando el solucionador broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno (LBFGS) de memoria limitada con un máximo de 5000 interacciones, y el 20% restante se reservó para pruebas. El rendimiento del modelo se evaluó utilizando el área bajo la curva (AUROC). El umbral de clasificación óptimo de la curva ROC se calculó utilizando el índice J de Youden, obteniendo las medidas de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para el conjunto de pruebas. Todos los análisis se realizaron utilizando el programa statsmodels Python package versión 0.12.0.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El siguiente protocolo se llevó a cabo siguiendo los lineamientos establecidos en la declaración de Helsinki y las guías de buena práctica médica; por tratarse de un protocolo realizado con revisión de base de datos se considera sin riesgo. El estudio fue aprobado por los comités locales de investigación (número de protocolo: HIM-2014-026 SSA 1154).

RESULTADOS

Un total de 865 episodios de fiebre y neutropenia en 429 pacientes se recabaron en un periodo de 27 meses. De los 865 episodios de FN, 792 (91.6%) iniciaron de manera extrahospitalaria. De estos pacientes, 225 (50.7%) tuvieron un episodio de FN, 96 (21.6%) dos episodios, 49 (11.1%) tres episodios y 59 (13.3%) tuvo 4 o más episodios de FN. La mediana de episodios entre los pacientes fue 1 [rango intercuartil (IQR), 1-3]. Ciento treinta y tres pacientes (31%) experimentaron al menos un episodio de FN cursando con choque séptico y/o bacteriemia. Ciento nueve (82%) experimentaron al menos un episodio de FN con choque séptico; 52 (39%) experimentaron al menos un episodio de FN con bacteriemia; y 17 (12.8%) experimentaron al menos 1 episodio de FN con ambos desenlaces en el mismo episodio.

Las características de los pacientes asociados con una muestra aleatoria de 404 episodios de FN que iniciaron de manera extrahospitalaria se muestran en la tabla 2. El tipo predominante de cáncer fue leucemia linfoblástica aguda en 45.3% de los casos, y otros tipos de cáncer ocurrieron en menos del 9% de los pacientes respectivamente. Cada paciente recibió su última quimioterapia entre 1 y 48 días (mediana de 9, IQR, 6-12 días), y de 350 pacientes (86.6%) que se recuperaron de la neutropenia durante la estancia intrahospitalaria, la duración de la

neutropenia duró entre 2 y 33 días (mediana de 7 días, IQR, 5-9 días). La duración de la estancia intrahospitalaria se encontró entre 2 a 81 días (mediana de 9, IQR, 7-12 días); los pacientes que padecieron choque séptico y/o bacteriemia tuvieron una estancia intrahospitalaria de entre 6-81 días (mediana de 12 días, IQR, 9-17 días), mientras que los pacientes que no experimentaron alguno de los resultados, permanecieron entre 2 y 47 días (mediana de 9 días, IQR, 7-11 días) ($p < 0.001$). De los 404 episodios aleatorizados que se analizaron, 84 (20.8%) experimentaron algún resultado primario como choque séptico y/o bacteriemia. De estos 84 pacientes, 56 (66.7%) cursaron con choque séptico sin bacteriemia; 19 (22.6%) cursaron bacteriemia sin choque séptico; y 9 (10.7%) cursaron con ambos desenlaces en el mismo episodio. La tabla 3 muestra los microorganismos aislados en los hemocultivos de los pacientes.

Tabla 2. Características demográficas de los 404 episodios con fiebre y neutropenia seleccionados aleatoriamente.

Características Demográficas	N = 429
Sexo = Masculino	197 (48.8%)
Edad en años (Mediana, IQR)	7.7, 4.4-11.7
Días desde la última Quimioterapia (Mediana, IQR)	9.0, 6.0-12.0
Tipo de cáncer	
Cáncer Hematológico:	241 (59.7%)
Leucemia Linfoblástica Aguda	183 (45.3%)
Leucemia Mieloide Aguda	29 (7.2%)
Linfoma No Hodgkin	19 (4.7%)
Linfoma de Hodgkin	10 (2.5%)
Tumores sólidos:	163 (40.3%)
Rabdomiosarcoma	35 (8.7%)
Osteosarcoma	17 (4.2%)
Sarcoma de Ewing	17 (4.2%)
Tumor cerebral de alto grado (III-IV)	17 (4.2%)
Neuroblastoma	15 (3.7%)
Retinoblastoma	15 (3.7%)
Hepatoblastoma	12 (3.0%)
Otros	10 (2.5%)
Tumor gonadal/germinal	9 (2.2%)
Otros sarcomas	7 (1.7%)

Tumor cerebral de bajo grado (I-II)	5 (1.2%)
Tumor de Wilms	4 (1.0%)
Remisión	125 (30.9%)
Recaída	72 (17.8%)
Fase de quimioterapia de leucemias agudas:	
No aplica*	182 (45.0%)
Mantenimiento	120 (29.7%)
Inducción	62 (15.3%)
Consolidación	36 (8.9%)
Recaída	4 (1.0%)
Factor estimulante de colonias:	135 (33.4%)

*No aplica por ser pacientes sin diagnóstico de leucemia
IQR: Rango intercuartil FN: fiebre y neutropenia.

Tabla 3. Microorganismos aislados de los hemocultivos de los pacientes.

Microorganismo	N (%)
Gram negativo	
<i>Escherichia coli</i>	7 (25)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (17.85)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (17.85)
<i>Pseudomonas putida</i>	2 (7.14)
<i>Salmonella spp.</i>	1 (3.57)
Gram positivo	
<i>Streptococco del grupo Viridans</i>	5 (17.85)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (7.14)
<i>Staphylococco coagulasa negativo</i>	1 (3.57)
Total	28 (100)

Asociaciones bivariadas con resultados primarios de interés

Las diferencias en las distribuciones de variables predictoras continuas entre la población que experimento el resultado de interés vs la población que no lo hizo se muestran en la tabla 4. Las variables predictoras con una diferencia estadísticamente significativa fueron el recuento de plaquetas, el recuento de leucocitos, la cuenta absoluta de monocitos y la edad (años). Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los resultados primarios de interés y las variables binarias de cáncer en recaída ($p=0.006$) y cáncer hematológico ($p=0.017$); 24 (33.3%) de setenta y dos pacientes con recaída de cáncer desarrollaron los resultados primarios, comparado con 60 (18.1%) de trescientos treinta y dos pacientes sin recaída de cáncer; de manera similar, 60 (24.9%) de doscientos cuarenta y un pacientes con cáncer hematológico desarrollaron los resultados primarios, comparado con 24 (14.7%) de 163 pacientes sin neoplasia hematológica. Por otra parte, no se encontró asociación significativa con el sexo del paciente ($p=0.902$) y cáncer en remisión ($p=0.144$).

Tabla 4. Estadísticas descriptivas y test de Mann-Whitney para predictores continuos vs resultados primarios (n=404).

Característica continua	Mediana, IQR Muestra total (N=404)	Mediana, IQR Resultado primario positivo (N=81)	Mediana, IQR Resultado primario negativo (N=323)	Mann-Whitney Valor de P
Edad (Años)	7.52, 4.37-11.67	10.08, 5.39-13.19	7.34, 4.17-10.79	0.002
Días desde última quimioterapia	9, 6-12	9, 5-12	9, 6-12	0.352
Leucocitos	600, 300-1300	400, 200-900	700, 300-1400	<0.001
Hemoglobina	9.8, 8.1-11.2	9.4, 7.8-11.0	9.8, 8.2-11.2	0.177
Cuenta absoluta de neutrófilos	52, 21-130	49.5, 18-112	55.0, 22.0-132.8	0.171
Cuenta absoluta de monocitos	55, 14-210	31, 6-103.5	60, 17.0-248.5	<0.001
Plaquetas	53,500, 15,700-138,250	32,000, 8,750-62,000	70,000, 17,000-168,250	<0.001

IQR: Rango intercuartil

Regresión logística para predecir bacteriemia y/o choque séptico

Utilizando las características clínicas de cada paciente en análisis (n=323 episodios), ajustamos un modelo de regresión logística multivariado para predecir el resultado de choque séptico y/o bacteriemia. La razón de momios asociada con el modelo se muestra en la tabla 5. Las características estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en orden de magnitud fueron malignidad hematológica, recuento de plaquetas, recidiva de cáncer y edad. El nivel de hemoglobina tuvo un coeficiente diferente de cero casi significativo ($p = 0.09$).

Tabla 5. Resultados de modelo de regresión logística realizado en n=323 pacientes, en orden decreciente de acuerdo al valor del coeficiente.

Características	Coefficiente	P	RM	RM 95% IC
Neoplasia hematológica	1.423100	<0.001	4.150	1.933, 8.917
Recaída	0.999200	0.011	2.716	1.261, 5.847
Hemoglobina	0.119400	0.090	1.127	0.981, 1.293
Edad (Años)	0.079300	0.023	1.083	1.011, 1.160
Plaquetas	-0.000006	0.004	1.000	1.000, 1.000
RAN	-0.000099	0.951	1.000	0.997, 1.003
RAM	-0.000100	0.875	1.000	0.998, 1.002
Leucocitos totales	-0.000300	0.371	1.000	0.999, 1.000
Días desde última quimioterapia	-0.026800	0.456	0.974	0.908, 1.045

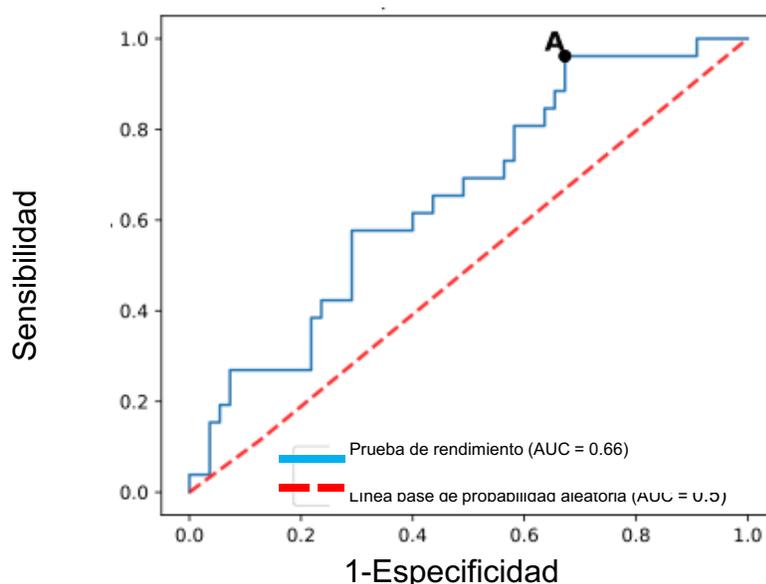
RAM= recuento absoluto de monocitos, RAN= recuento absoluto de neutrófilos.

El modelo de regresión logística final logró un área bajo la curva (AUROC) de 0.66 (IC del 95%: 0.56 a 0.76), en comparación con un clasificador aleatorio de referencia con AUROC de 0.50 (IC del 95%, 0.44 a 0.56), que se muestra en la figura 1. Se calculó el umbral de punto de corte de clasificación de probabilidad óptima de 0.076 a partir de la curva ROC utilizando el índice J de Youden, que arrojó 25 verdaderos positivos, 18 verdaderos negativos, 37 falsos positivos y solo 1 falso negativo de los 81 pacientes incluidos en este conjunto de pruebas. Estos resultados producen 96% de sensibilidad, 33% de especificidad, 40% de VPP, y 95% VPN. El paciente que desarrolló el resultado primario como falso negativo, no experimentó una recaída de cáncer ni cáncer hematológico; el paciente era un lactante con rhabdomyosarcoma que desarrolló choque séptico que se resolvió sin complicaciones con 7 días de tratamiento antibiótico.

Figura 1. Curva ROC para la presentación de resultado primario de interés en el equipo de prueba (n= 81 episodios de paciente). AUC = 0.66 (95% IC 0.56 – 0,76). Punto A corresponde al punto de corte óptimo de clasificación (resultado de probabilidad del modelo <0.076) según el índice J de Youden, donde el modelo alcanza una sensibilidad = 0.96, especificidad = 0.33, VPP = 0.40 y VPN = 0.95

Curva ROC:

Resultado primario de interés: choque séptico o bacteriemia



DISCUSIÓN

Se identificaron en este estudio características simples y accesibles que se presentan en el ingreso de los niños que pueden ser utilizadas para identificar pacientes en riesgo de experimentar eventos graves relacionados a complicaciones infecciosas en el contexto de fiebre y neutropenia. Las medidas de riesgo incluyen dos de las principales complicaciones asociadas a enfermedad bacteriana invasiva: el choque séptico y/o bacteriemia, lo que puede cambiar la decisión de ofrecer un tratamiento intrahospitalario o ambulatorio.

En la literatura, se encuentran reportadas varias reglas de predicción para estratificar a los pacientes en alto o bajo riesgo de complicaciones por infecciones graves, pero la mayoría de ellas utiliza diferentes desenlaces de alto riesgo, ya que no hay un consenso internacional acerca del resultado más relevante para infección bacteriana. Algunos autores han desarrollado reglas de predicción basadas en los desenlaces adversos [9, 16, 17], infección bacteriana invasiva [8, 12], infección microbiológicamente documentada [18] o bacteriemia. [9, 13, 14, 19]. Nosotros enfocamos el estudio en choque séptico y/o bacteriemia como desenlaces de interés, ya que ambos tienen definiciones estandarizadas utilizadas en la mayoría de los estudios clínicos, y porque representan de manera objetiva las complicaciones infecciosas más graves de los pacientes con cáncer y fiebre y neutropenia. Nuestro hallazgo de 33.3% de prevalencia de bacteriemia (22.6% bacteriemias y 10.7% de bacteriemias con choque séptico) con un predominio notable de bacterias Gram negativas es mayor que en estudios reportados previamente; [11, 13, 14, 19] esto puede reflejar las diferencias en las guías de manejo entre países desarrollados y en vías de desarrollo. También, en nuestra institución hay una tasa baja de uso de catéteres permanentes, lo que pudiera reflejar la pequeña proporción de bacterias Gram positivas.

Algunos estudios anteriores han explorado los factores de riesgo de complicaciones bacterianas graves, incluidos los factores relacionados con la enfermedad (neoplasias hematológicas, necesidad de quimioterapia intensa), factores relacionados con el paciente (tiempo desde la última quimioterapia <7 días, antecedentes de fiebre y neutropenia), características clínicas (hipotensión, taquicardia, taquipnea, fiebre <39°C, desnutrición) y exámenes de laboratorio (severidad y duración de la neutropenia, conteo de monocitos <100cels/mm³, nivel de hemoglobina <7g/dL, plaquetas <50,000/mm³, PCR >90mg/dL). [9, 10, 12, 16]. Algunos de estos factores son consistentes con varios predictores de riesgo identificados en nuestro análisis. Nuestro modelo de predicción de riesgo de choque séptico y/o bacteriemia se basa en nueve características de riesgo, de las cuales, la neoplasia hematológica, la recaída de cáncer, la edad y el conteo plaquetario fueron estadísticamente significativas.

Nuestro modelo final tuvo un rendimiento discriminatorio modesto (AUROC 0.66) con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 33%. No obstante, la sensibilidad de nuestro modelo de predicción fue satisfactoria, en comparación con la sensibilidad entre el 85% y el 100% reportada en modelos de predicción anteriores, [11, 13, 14, 16] nuestra especificidad del 33% es comparable con la especificidad del 16% al 58% mencionada en los estudios previos, lo que demuestra una mejora en identificación de pacientes de bajo riesgo. Consideramos importante crear un modelo que nos permita identificar con confianza a los pacientes de bajo riesgo, especialmente en países en vías de desarrollo donde la selección óptima de los candidatos para un tratamiento ambulatorio es crucial, debido a que la accesibilidad o la cercanía a un servicio de emergencia no siempre es la óptima. El rendimiento del valor predictivo negativo del modelo de 95% demuestra una baja tasa de falsos negativos, lo que satisface la prioridad de evitar el alta de pacientes con alto riesgo de resultados infecciosos graves.

La presencia de cáncer hematológico o recaída de cáncer se identificó en nuestro estudio como la variable independiente más relevante asociada a bacteriemia y/o

choque séptico. Estas condiciones pueden incluir el uso de quimioterapia mieloablativa, que debe ser considerada al evaluar el riesgo de presentar los resultados primarios de interés en este grupo de pacientes. Algunas reglas predictivas han considerado las comorbilidades que requieren hospitalización, evaluación clínica y otras razones para las observaciones de pacientes hospitalizados como factores de riesgo de complicaciones bacterianas [11, 12, 18, 19] Aunque existe evidencia de que la impresión clínica es importante, ésta puede variar según la evaluación del médico tratante, lo que puede limitar la utilidad de estas variables en un modelo de predicción.

De acuerdo con reportes anteriores, un recuento bajo de plaquetas, que se utiliza como indicador indirecto del grado de supresión medular y aumento del consumo en la sepsis, se confirmó en nuestro estudio como un factor predictivo independiente de los resultados primarios de interés. Otros autores han identificado la trombocitopenia como una variable de riesgo de bacteriemia [14, 19] o infección bacteriana invasiva grave. [8, 9, 11] En estudios adicionales se encontró que una cuenta absoluta de monocitos (CAM) $>100/\text{mm}^3$ o $>155/\text{mm}^3$ se ha asociado a un riesgo bajo de bacteriemia [13, 14] No obstante, en nuestro estudio la diferencia en la distribución de CAM fue significativa como alto riesgo de choque séptico y/o bacteriemia exclusivamente en el análisis univariado.

Como parte de este protocolo, proponemos principalmente para países latinoamericanos un modelo de predicción fácil de aplicar, basado exclusivamente en las características de la enfermedad del paciente y una biometría hemática completa. No incluimos en nuestros análisis la proteína C reactiva, ya que podría haber instituciones que no cuenten con el recurso disponible en todos los horarios y porque ha habido autores que no asociaron las concentraciones séricas de PCR con riesgo de bacteriemia. [19, 20] Si bien, existen otras dos estrategias de estratificación de riesgo realizadas en América Latina, [8, 10] las diferencias entre poblaciones, incluidas las limitantes en la disponibilidad de datos relevantes, no nos permitieron evaluar empíricamente ninguna de estas escalas. Como tal, analizamos las características de los

episodios de FN en nuestra población y desarrollamos un modelo de predicción de riesgo en el contexto de nuestra población. Sin embargo, los resultados de nuestro estudio deben ser evaluados de manera prospectiva en nuestra población, y en otras, antes de adoptar su aplicación rutinaria.

A pesar de mucho intentos y avances considerables en el desarrollo de un modelo de predicción de bacteriemia o complicaciones bacterianas, no hay pruebas suficientes para establecer un modelo de predicción universal. Además, la escasa evidencia en países en vías de desarrollo obliga a la necesidad de continuar realizando investigaciones en este tema. Mientras otros estudios han logrado resultados similares, hasta donde conocemos, este estudio sirve como el análisis más enriquecedor dentro del contexto de la población mexicana.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio, las características clínicas que fueron estadísticamente significativas para predecir los desenlaces fueron: cáncer hematológico ($p < 0.001$), cáncer en recaída ($p = 0.011$), conteo plaquetario ($p = 0.004$), y la edad ($p = 0.023$).

El modelo de regresión logística reportó una AUROC de 0.66 (0.56-0.76 IC 95%). Este modelo presenta una sensibilidad del 96%, especificidad del 33%, VPP del 40% y VPN del 95%

Nuestro estudio contribuye, demostrando que variables clínicas simples pueden ser utilizadas para identificar pacientes con bajo riesgo de choque séptico y/o bacteriemia.

Los resultados de este estudio deben validarse prospectivamente antes de la aplicación de rutina.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una de las limitaciones previstas es que es un estudio retrospectivo que pudiese sobrestimar el rendimiento predictivo del modelo. En segundo lugar, otros estudios han explorado el rendimiento de sus modelos al ingreso, pero también realizando una reevaluación después de un periodo inicial de observación de pacientes hospitalizados, demostrando que puede aumentar la posibilidad de categorizar correctamente a los pacientes como de alto o bajo riesgo.^{12, 19, 20}

En nuestro estudio no tenemos la información para realizar una evaluación tardía del modelo. En tercer lugar, se registró fiebre sin especificar si se midió al ingreso, por lo que no nos sentimos confiados en analizar este parámetro como una variable de riesgo presentada al ingreso del paciente, restringiendo la inclusión de esta característica en el modelo.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	ABR - OCT 2021	NOV 2021	DIC 2021	ENE 2022	FEB 2022	MAR 2022	ABR 2022	MAY 2022	JUN 2022
Búsqueda de información	X								
Elaboración de protocolo	X	X	X						
Inclusión de pacientes				X	X	X	X		
Análisis de datos							X	X	X
Redacción final									X
Publicación									X

REFERENCIAS

1. Lehnbecher T, Robinson P, Fisher B, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update. *J Clin Oncol*. **2017**;35(18):2082-2094. doi:10.1200/JCO.2016.71.7017
2. Rivas-Ruiz R, Villasis-Keever M, Miranda-Novales G, et al. Outpatient treatment for people with cancer who develop a low-risk febrile neutropenic event. *Cochrane Db Syst Rev*. **2019**;3(3):CD009031. Published 2019 Mai 19. doi:10.1002/14651858.CD009031.pub2
3. Avilés-Robles MJ, Reyes-López A, Otero-Mendoza FJ, et al. Safety and efficacy of step-down to oral outpatient treatment versus inpatient antimicrobial treatment in pediatric cancer patients with febrile neutropenia: A noninferiority multicenter randomized clinical trial. *Pediatr Blood Cancer*. **2020**;67(6):e28251. doi:10.1002/pbc.28251
4. Das A, Trehan A, Oberoi S, et al. Validation of risk stratification for children with febrile neutropenia in a pediatric oncology unit in India. *Pediatr Blood Cancer*. **2017** Jun;64(6). doi: 10.1002/pbc.26333.
5. Santolaya ME, Alvarez AM, Aviles 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**; 22:3784-3789. doi:10.1200/JCO.2004.01.078
6. Raisch DW, Holdsworth MT, Winter SS, et al. Economic Comparison of Home-Care-Based versus Hospital-Based Treatment of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia in Children. *Value Health* **2003**;6(2):158-166. doi:10.1046/j.1524-4733.2003.00219.x
7. Haeusler GM, Phillips R, Slavin MA, et al. Re-evaluating and recalibrating predictors of bacterial infection in children with cancer and febrile neutropenia. *EClinicalMedicine*. **2020**;23:100394. Published 2020 Jun 15. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100394
8. Santolaya ME, Alvarez AM, 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(14):3415-3421. doi:10.1200/JCO.2001.19.14.3415
9. Ammann RA, Bodmer N, Hirt A, et al. Predicting adverse events in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia: the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *J Clin Oncol*. **2010**;28(12):2008-2014. doi:10.1200/JCO.2009.25.8988
10. Rondinelli PI, Ribeiro Kde C, de Camargo B. A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. **2006**;28(10):665-670. doi:10.1097/01.mph.0000212996.94929.0b

11. Ammann RA, Hirt A, Lüthy AR, et al. Predicting bacteremia in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *Pediatr Infect Dis J.* **2004**;23(1):61-67. doi:10.1097/01.inf.0000106782.30100.4f
12. Hakim H, Flynn PM, Srivastava DK, et al. Risk prediction in pediatric cancer patients with fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J.* **2010**;29(1):53-59. doi:10.1097/INF.0b013e3181c3f6f0
13. Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, et al. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol.* **1996**;14(3):919-924. doi:10.1200/JCO.1996.14.3.919
14. Baorto EP, Aquino VM, Mullen CA, et al. Clinical parameters associated with low bacteremia risk in 1100 pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *Cancer.* **2001**;92(4):909-913. doi:10.1002/1097-0142(20010815)92:4<909::aid-cnrc1400>3.0.co;2-h
15. Weiss SL, Peters, MJ, Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med* 46, 10–67 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05878-6>
16. Alexander SW, Wade KC, Hibberd PL, et al. Evaluation of risk prediction criteria for episodes of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* **2002**;24(1):38-42. doi:10.1097/00043426-200201000-00011
17. 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(5):1012-1019. doi:10.1200/JCO.2000.18.5.1012
18. Phillips RS, Sung L, Ammann RA, et al. Predicting microbiologically defined infection in febrile neutropenic episodes in children: global individual participant data multivariable meta-analysis [published correction appears in *Br J Cancer.* **2016**;114(6):623-630. doi:10.1038/bjc.2016.28
19. Agyeman P, Aebi C, Hirt A, et al. Predicting bacteremia in children with cancer and fever in chemotherapy-induced neutropenia: results of the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *Pediatr Infect Dis J.* **2011**;30(7):e114-e119. doi:10.1097/INF.0b013e318215a290
20. Lehrnbecher T, Venzon D, de Haas M, et al. Assessment of measuring circulating levels of interleukin-6, interleukin-8, C-reactive protein, soluble Fc gamma receptor type III, and mannose-binding protein in febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis.* **1999**;29:414–419. doi:10.1086/520224
21. Haeusler GM, Thursky KA, Slavin MA, et al. Risk stratification in children with cancer and febrile neutropenia: A national, prospective, multicentre validation of nine clinical decision rules. *EClinicalMedicine.* **2020**;18:100220. Published 2020 Jan 7. doi:10.1016/j.eclinm.2019.11.01