

# Recomendaciones para el manejo de la neutropenia febril en pacientes pediátricos que reciben terapia dirigida al cáncer en Centroamérica y el Caribe

Mario Melgar, médico<sup>1</sup>; Tea Reljic, máster en salud pública<sup>2</sup>; Guillermo Barahona, médico<sup>3</sup>; Kattia Camacho, médica<sup>4</sup>; Alicia Chang, médica<sup>1</sup>; Johanny Contreras, médica<sup>5</sup>; Darrell Espinoza, médico<sup>6</sup>; Dora Estripeaut, médica<sup>7</sup>; Mario Gamero, médico<sup>3</sup>; Marco Luque, médico<sup>8</sup>; Girlande Mentor, médica<sup>9</sup>; Pamela Zacasa, médica<sup>8</sup>; Maysam Homsí, máster en salud pública<sup>10</sup>; Miguela A. Caniza, médica, máster en salud pública<sup>10,11</sup>; Ambuj Kumar, médico, máster en salud pública<sup>2</sup>; Sheena Mukkada, médica, máster en salud pública<sup>10,11</sup>

**PROPÓSITO** Proporcionar recomendaciones adecuadas para la región, conscientes de los recursos para el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes pediátricos con neutropenia febril.

**MÉTODOS** Un panel multinacional de médicos clínicos de Centroamérica y el Caribe que brinda atención oncológica pediátrica, priorizó los interrogantes de importancia clínica y luego utilizó la Clasificación de determinación, desarrollo y evaluación de recomendaciones (GRADE, por sus siglas en inglés) para brindar recomendaciones sobre los temas seleccionados.

**RESULTADOS** Veintidós preguntas y dos definiciones fueron incluidas en el lineamiento, que estaba diseñado para establecer estándares mínimos de atención para los pacientes pediátricos tratados en instituciones regionales. El 6,9 % de todos los estudios incluidos fue llevado a cabo en países de ingresos bajos y medianos y no se realizaron estudios en los países representados en el panel.

**CONCLUSIÓN** El panel postuló recomendaciones sobre la base de la evidencia existente, pero identificó brechas importantes en el conocimiento de la región y de los entornos con recursos limitados que pueden afectar la utilidad clínica de estas recomendaciones. Estas deficiencias sugieren una agenda de investigación que permitirá que los lineamientos futuros respondan mejor al contexto local.

JCO Global Oncol. © 2020 by American Society of Clinical Oncology

Creative Commons Attribution Non-Commercial No Derivatives 4.0 License 

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones son las causas principales de morbilidad y mortalidad en los pacientes pediátricos tratados por cáncer en los países de ingresos bajos y medianos (PIBM).<sup>1</sup> La falta de estandarización del proceso contribuye significativamente a resultados infecciosos desfavorables. Como parte de la red Prevencionistas e Infectólogos para Cáncer Infantil en América Latina (PRINCIPAL), los proveedores de atención médica vinculados con las enfermedades infecciosas en los países de Centroamérica y el Caribe identificaron la formación de un lineamiento de manejo de la fiebre como prioridad regional. Una encuesta de la evaluación de las necesidades de esta red y de las sociedades relacionadas reveló discrepancias en el manejo y la preocupación de que los lineamientos internacionales pueden no ser aplicables en términos regionales debido a las diferencias en las etiologías infecciosas y los recursos de diagnóstico y tratamiento (datos no publicados). A fin de abordar este problema,

un grupo multinacional llevó a cabo un proceso de desarrollo del lineamiento formal.

## MÉTODOS

El desarrollo del lineamiento comenzó con la creación de un panel de priorización de preguntas. Se acordó la creación de un panel más pequeño para hacer recomendaciones de práctica clínica.

### Etapas 1: Priorización de preguntas

Se formó un comité directivo, compuesto por dos especialistas en metodología con experiencia en revisiones sistemáticas/metaanálisis y la Clasificación de determinación, desarrollo y evaluación de recomendaciones (GRADE) y dos especialistas en contenidos de enfermedades infecciosas.<sup>2</sup> Los miembros del comité directivo no votaron, pero identificaron 25 preguntas para la posible inclusión en el lineamiento. Estas preguntas fueron administradas a través del software de encuesta Qualtrics<sup>3</sup> al panel de priorización de preguntas, que estaba compuesto por 70

## ASSOCIATED CONTENT

### Data Supplement

Author affiliations and support information (if applicable) appear at the end of this article.

Accepted on January 21, 2020 and published at [ascopubs.org/journal-go](https://ascopubs.org/journal-go) on March 27, 2020: DOI <https://doi.org/10.1200/JGO.19.00329>

médicos regionales que proporcionaron atención oncología pediátrica en ocho países. Estos oncólogos, pediatras y especialistas en enfermedades infecciosas fueron identificados a través de un muestreo de bola de nieve. Una mayoría del 70 % a favor se consideró el umbral para la inclusión.

## Etapa 2: Recomendaciones

**Búsqueda y selección de estudios.** Después de la priorización de preguntas, se realizó una búsqueda sistemática sin límites en PubMed para identificar los estudios relacionados con cada pregunta. Los expertos en contenido del comité directivo realizaron la selección final del estudio.

**Metodología del lineamiento.** Se utilizó la metodología GRADE.<sup>2</sup> Se realizó una revisión sistemática y un meta-análisis a fin de sintetizar la evidencia para cada pregunta. Los hallazgos se resumieron como perfiles de evidencia que denotan la cantidad y calidad de la evidencia, junto con los resultados relativos y absolutos. Once médicos clínicos especializados en enfermedades infecciosas en oncología pediátrica y que representan a todos los países participantes sirvieron como panelistas para el desarrollo del lineamiento. Antes de votar las recomendaciones, se llevó a cabo una sesión formal para actualizar el conocimiento de los miembros del panel sobre la metodología GRADE y el proceso de desarrollo del lineamiento. Para cada pregunta, los miembros del panel votaron a favor o en contra de la recomendación y luego la fuerza de la recomendación (fuerte o débil). No se realizó una evaluación formal de valores y preferencias del paciente o de costos. Sin embargo, se asumió que las recomendaciones eran factibles en los entornos de práctica regional y no sobrecargarían los recursos existentes.

## RESULTADOS

### Priorización de preguntas

Cuarenta de los 70 participantes (57 %) completaron la encuesta de priorización. El 43 % eran oncólogos, el 32 % especialistas en enfermedades infecciosas y el 25 % eran pediatras generales. Estos participantes representaban a Costa Rica, República Dominicana, El Salvador, Guatemala, Haití, Honduras, Nicaragua y Panamá (Table 1). Se seleccionaron 22 temas y 2 definiciones para incluir en el lineamiento.

### Revisión sistemática

Los estudios realizados en los PIBM constituyeron el 6,9 % de los estudios incluidos en la revisión de evidencia final. Ninguno de los estudios incluidos fue realizado en los países representados por los panelistas. Las revisiones de la evidencia se proporcionan como materiales complementarios y la Table 2 resume las recomendaciones del panel.

## Definiciones

**Fiebre.** El panel definió la fiebre como una temperatura oral de 38,3 °C medida una vez o una temperatura oral de 38 °C o más medida en dos puntos de tiempo con una hora o más de diferencia.

Los miembros del panel reconocieron la importancia de especificar la temperatura axilar porque estas medidas se usan con más frecuencia en sus prácticas. Sin embargo, no se logró un consenso sobre el uso de la temperatura axilar correspondiente a la temperatura oral seleccionada (37,7 °C si se corrige a través de los parámetros habituales) o la temperatura axilar de 38,5 °C utilizada por la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica.<sup>4</sup>

**Neutropenia.** El panel definió la neutropenia como un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 500 células/mm<sup>3</sup> o un RAN que se espera caiga por debajo de las 500 células/mm<sup>3</sup> en 48 horas.

## Recomendaciones

1) El panel RECOMIENDA obtener cultivos de sangre periférica además de cultivos de sangre de líneas centrales al momento del episodio de neutropenia febril pediátrica (calidad de la evidencia: moderada; fuerza de la recomendación: fuerte).

Nueve estudios (10.958 cultivos) abordaron este asunto, ninguno se realizó en un PIBM.<sup>5-14</sup> La proporción agrupada de casos positivos adicionales identificados en los cultivos de sangre periférica fue del 14 % (IC del 95 %: 11 %-18 %). La heterogeneidad entre los estudios incluidos fue alta ( $I^2 = 65 %$ ; Table 1 del apéndice). Si bien algunos estudios informaron el número de pacientes que obtuvieron resultados positivos en los cultivos de línea central y periférica, solamente dos se concentraron en la concordancia o la ocurrencia de falsos negativos, lo cual se requiere para completar la evidencia.<sup>8,11</sup>

**Deliberaciones del panel.** La obtención cultivos de sangre central y periférica puede diferenciar una infección de una contaminación y una bacteriemia primaria de una infección del torrente sanguíneo vinculada con el catéter a través del tiempo diferencial hasta la positividad entre cultivos de sangre automatizados. Estas distinciones afectan las decisiones de tratamiento que incluyen la administración de antibióticos y el retiro del catéter. El panel no puede recomendar obtener cultivos de todos los lúmenes de todos los catéteres basándose en la evidencia disponible porque los estudios revisados no especificaron el número de lúmenes cultivados. Además, esta práctica puede ser prohibitivamente costosa en entornos de recursos limitados.

2) El panel RECOMIENDA obtener rutinariamente análisis de orina y cultivos de orina de los pacientes pediátricos con neutropenia febril (calidad de la evidencia: baja; fuerza de la recomendación: débil).

**TABLA 1.** Características del panel de priorización y recomendaciones de práctica clínica

<b>Características de los miembros del panel de priorización (N=41)</b>	
<b>Especialidad clínica</b>	<b>Porcentaje (n)</b>
Enfermedades infecciosas pediátricas	32 % (13)
Oncología pediátrica	41 % (17)
Pediatría	27 % (11)
<b>Ubicación de la práctica</b>	<b>Porcentaje (n)</b>
Panamá	29 % (12)
República Dominicana	20 % (8)
Costa Rica	10 % (4)
El Salvador	10 % (4)
Guatemala	10 % (4)
Haití	10 % (4)
Honduras	7 % (3)
Nicaragua	5 % (2)
<b>Características de los miembros del panel de recomendaciones de práctica clínica (N= 11)</b>	
<b>Género (N= 11)</b>	<b>Porcentaje (n)</b>
Masculino	45 % (5)
Femenino	55 % (6)
<b>Años de práctica</b>	Media: 9 años (DE: 7,8)
<b>Especialidad clínica</b>	<b>Porcentaje (n)</b>
Enfermedades infecciosas pediátricas	64 % (7)
Oncología pediátrica	9 % (1)
Pediatría	27 % (3)
<b>Ubicación de la práctica</b>	<b>Porcentaje (n)</b>
Panamá	9 % (1)
República Dominicana	9 % (1)
Costa Rica	9 % (1)
El Salvador	18 % (2)
Guatemala	18 % (2)
Haití	9 % (1)
Honduras	18 % (2)
Nicaragua	9 % (1)

Ocho estudios abordaron este asunto:<sup>15,16</sup> dos llevados a cabo en 84 pacientes de oncología pediátrica con neutropenia febril (112 especímenes) y seis llevados a cabo en 2506 pacientes pediátricos (2705 especímenes).<sup>16,17</sup> Solamente un estudio se realizó en un PIBM. El estudio que incluyó a los pacientes asintomáticos con cáncer informó una sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo del uroanálisis de 40 %, 94 % y 94 % respectivamente, y valores correspondientes para el cultivo de orina como: no definido, 100 % y 91 %, respectivamente.<sup>17</sup> Los seis estudios en pacientes pediátricos se centraron en el desempeño diagnóstico de la esterasa leucocitaria y/o de los nitritos para

diagnosticar las infecciones del tracto urinario (Table 2-4 del apéndice).<sup>15</sup>

**Deliberaciones del panel.** Los análisis de orina se deben combinar con la presentación clínica para determinar la necesidad de un cultivo. En el caso de una presunta infección del tracto urinario, se recomienda tanto el análisis de orina como el cultivo; sin embargo, la utilidad del análisis de orina para detectar la piuria es más baja en el caso de los pacientes neutropénicos. Es posible que la prueba no se indique para los niños mayores asintomáticos.

3) El panel RECOMIENDA obtener una radiografía de tórax de los pacientes pediátricos con neutropenia febril solamente si tienen síntomas respiratorios (calidad de la evidencia: moderada; fuerza de la recomendación: fuerte).

Seis estudios abordaron este asunto (559 pacientes; 759 episodios)<sup>18-20</sup> ninguno se realizó en un PIBM. La sensibilidad de la radiografía de tórax osciló del 57 % al 100 % y la especificidad osciló del 39 % al 96 %. La prevalencia de la neumonía en estos estudios osciló del 1,9 % al 7,5 %, y las probabilidades posteriores a la prueba oscilaron del 12 % al 34 % (Tablas 5 y 6 del apéndice).

**Deliberaciones del panel.** Las radiografías de tórax pueden dirigir el tratamiento en pacientes con síntomas respiratorios; sin embargo, los hallazgos radiográficos pueden ser no específicos. Además, la neumonía se puede diagnosticar clínicamente y el panel destacó la necesidad de conocer la prevalencia local de neumonía para aplicar mejor esta recomendación.

4) El panel RECOMIENDA incorporar una estrategia de estratificación de riesgos en el manejo rutinario de la neutropenia febril pediátrica (calidad de la evidencia: baja; fuerza de la recomendación: fuerte).

La búsqueda identificó 15 reglas para la estratificación de riesgos. Diez fueron validadas en una cohorte distinta de la cohorte de desarrollo. Las 12 cohortes de validación total reclutaron un total de 5184 pacientes. Dos de 12 estudios de validación (17 %) se realizaron en PIBM y la evidencia de estos estudios fue limitada. La prevalencia de la neutropenia febril de bajo riesgo osciló del 2,7 % al 87 % en las cohortes de validación. Además, varios estudios utilizaron la misma cohorte para validar múltiples reglas de estratificación de riesgos. En algunas instancias, los resultados de la validación difirieron de aquellos utilizados para desarrollar la herramienta en la cohorte de derivación (Tabla 7 del apéndice).

**Deliberaciones del panel.** Hubo una heterogeneidad significativa en los resultados clínicos recopilados y los resultados de la derivación y validación del esquema de estratificación de riesgos. En las naciones de Centroamérica y el Caribe no se realizaron evaluaciones de estratificación de riesgos. En el caso de esta recomendación, el panel votó solamente la utilidad percibida de un sistema de estratificación

**TABLA 2.** Resumen de recomendaciones

N.º	Recomendaciones	Fuerza de la recomendación	Calidad de la evidencia	Estudios en entornos de PIBM (n/N)
<b>Diagnóstico</b>				
1	El panel <b>recomienda</b> obtener cultivos de sangre periférica además de cultivos de sangre de líneas centrales al momento del episodio de neutropenia febril pediátrica.	Fuerte	Moderada	9 PIA
2	El panel <b>recomienda</b> obtener rutinariamente análisis de orina y cultivos de orina de los pacientes pediátricos con neutropenia febril.	Débil	Baja	1 PIMA 7 PIA
3	El panel <b>recomienda</b> obtener una radiografía de tórax de los pacientes pediátricos con neutropenia febril solamente si tienen síntomas respiratorios.	Fuerte	Moderada	6 PIA
<b>Manejo inicial</b>				
4	El panel <b>recomienda</b> incorporar una estrategia de estratificación de riesgos en el manejo rutinario de la neutropenia febril pediátrica.	Fuerte	Baja	2 PIBM 3 PIMA 19 PIA
5	El panel <b>recomienda</b> la monoterapia con un betalactámico antipseudomonas, una cefalosporina de cuarta generación o un carbapenem para pacientes pediátricos con neutropenia febril de alto riesgo.	Fuerte	Baja	2 PIBM 8 PIMA 3 PIA
6	El panel <b>recomienda</b> agregar un segundo agente gram-negativo solamente para los pacientes clínicamente inestables, cuando se sospecha que tienen una infección resistente o en instituciones con una alta tasa de patógenos resistentes.	Débil	Muy baja	1 PIBM 7 PIMA 1 PIA
7	El panel <b>recomienda</b> agregar un glicopéptido solamente para los pacientes clínicamente inestables, cuando se sospecha que tienen una infección resistente o en instituciones con altas tasas de patógenos resistentes.	Débil	Muy baja	1 PIBM 7 PIMA 2 PIA
8	El panel <b>recomienda</b> usar la administración de pacientes ambulatorios para los pacientes pediátricos de bajo riesgo con neutropenia febril si se posee infraestructura para un cuidadoso monitoreo y seguimiento.	Débil	Baja	3 PIA
9	El panel <b>recomienda</b> la administración por vía oral o intravenosa para el tratamiento antibiótico en pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo.	Fuerte	Moderada	1 PIBM 2 PIMA 5 PIA
<b>Modificaciones al tratamiento inicial</b>				
10	El panel <b>recomienda</b> escalar el régimen antibacteriano provisional inicial en los pacientes con fiebre persistente a fin de incluir cobertura para bacterias gram-negativas, gram-positivas y anaeróbicas en pacientes pediátricos con neutropenia febril que se tornan clínicamente inestables	Débil	Muy baja	Poco claro
11	El panel <b>recomienda</b> la disminución a monoterapia después de 48 a 72 horas para los pacientes pediátricos estables que responden al tratamiento antibiótico provisional inicial en ausencia de una indicación clínica o microbiológica de continuar un segundo agente.	Débil	Muy baja	Poco claro
12	El panel <b>recomienda</b> no realizar cambios al régimen antibacteriano provisional inicial en pacientes pediátricos con neutropenia febril que están clínicamente estables, excepto por la fiebre persistente.	Débil	Muy baja	Poco claro
13	El panel <b>recomienda</b> interrumpir los antibióticos provisionales en pacientes pediátricos de alto riesgo con neutropenia febril que tienen cultivos de sangre negativos a las 48 horas, están afebriles durante 24 horas como mínimo y muestran evidencia de recuperación medular.	Fuerte	Baja	3 PIA

(Continued on following page)

TABLA 2. Resumen de recomendaciones (Continued)

N.º	Recomendaciones	Fuerza de la recomendación	Calidad de la evidencia	Estudios en entornos de PIBM (n/N)
14	El panel <b>recomienda</b> interrumpir los antibióticos provisionales en pacientes pediátricos de bajo riesgo con neutropenia febril que tienen cultivos de sangre negativos a las 72 horas, tienen un seguimiento asegurado y están afebriles durante 24 horas como mínimo, independientemente del estado de recuperación medular.	Fuerte	Moderada	3 PIA
15	El panel <b>recomienda</b> el alta temprana (dentro de las 24 a 36 horas) de los pacientes pediátricos de bajo riesgo con neutropenia febril que tienen cultivos de sangre negativos a las 24 y 36 horas y que no han tenido fiebre durante 24 horas como mínimo, independientemente del estado de recuperación medular, siempre que el seguimiento sea confiable.	Fuerte	Baja	2 PIA
16	El panel <b>recomienda</b> el alta temprana (dentro de las 72 horas) de los pacientes pediátricos de alto riesgo con neutropenia febril que tienen cultivos de sangre negativos a las 48 horas, que no han tenido fiebre durante 24 horas como mínimo y que muestran evidencia de recuperación medular, siempre que el seguimiento sea confiable.	Débil	Baja	1 PIBM
<b>Manejo de la fiebre prolongada</b>				
17	El panel <b>no recomienda</b> usar galactomanano para el diagnóstico de pacientes pediátricos con neutropenia febril que tienen un alto riesgo de enfermedad fúngica invasiva.	Fuerte	Moderada	3 PIBM 5 PIA
18	El panel <b>no recomienda</b> realizar rutinariamente tomografías computadas (TC) de los pulmones de los pacientes pediátricos con neutropenia febril y alto riesgo de infección fúngica invasiva, sin localizar los signos o síntomas.	Fuerte	Muy baja	2 PIMA 7 PIA
19	El panel <b>no recomienda</b> realizar rutinariamente imágenes del abdomen de los pacientes pediátricos con neutropenia febril y alto riesgo de infección fúngica invasiva, sin localizar signos o síntomas.	Fuerte	Muy baja	3 PIA
20	El panel <b>no recomienda</b> realizar rutinariamente TC de los senos nasales de los pacientes pediátricos con neutropenia febril y alto riesgo de infección fúngica invasiva, sin localizar signos o síntomas.	Fuerte	Muy baja	4 PIA
21	El panel <b>recomienda</b> caspofungina o amfotericina B liposómica (L-AmB) como tratamiento fúngico provisional en pacientes pediátricos con alto riesgo de enfermedad fúngica.	Fuerte	Baja	4 PIA
22	El panel <b>no recomienda</b> iniciar el tratamiento antifúngico en pacientes pediátricos con neutropenia febril que tienen un bajo riesgo de infección fúngica invasiva.	Débil	Muy baja	4 PIA

Abreviaturas: PIA: países de ingresos altos; PIBM: países de ingresos bajos y medianos; PIMA: países de ingresos medianos-altos.

de riesgos para dirigir el manejo. Dada la inconsistencia del desempeño de las herramientas en las cohortes y la incertidumbre con respecto a la similitud de las poblaciones evaluadas y las poblaciones objetivo, se aconseja que cada sitio seleccione una regla basada en los recursos, particularmente los estudios de laboratorio, disponibles para la estratificación, y la comparabilidad de las poblaciones usadas para derivar las reglas.

5) El panel RECOMIENDA la monoterapia con un beta-lactámico antipseudomonas, una cefalosporina de cuarta generación o un carbapenem para pacientes pediátricos con neutropenia febril de alto riesgo (calidad de la evidencia: baja; fuerza de la recomendación: fuerte).

6) El panel RECOMIENDA agregar un segundo agente gram-negativo solamente para los pacientes clínicamente

inestables, cuando se sospecha que tienen una infección resistente o en instituciones con una alta tasa de patógenos resistentes (calidad de la evidencia: muy baja; fuerza de la recomendación: débil).

7) El panel RECOMIENDA agregar un glicopéptido solamente para los pacientes clínicamente inestables, cuando se sospecha que tienen una infección resistente o en instituciones con altas tasas de patógenos resistentes (calidad de la evidencia: muy baja; fuerza de la recomendación: débil).

Un total de 47 estudios informaron datos de 5525 episodios de neutropenia febril en pacientes pediátricos.<sup>21,25,26</sup> Se realizaron cinco estudios (485 episodios) exclusivamente en niños con neutropenia febril de alto riesgo. Otros estudios tuvieron grupos de pacientes de riesgo mixto; por lo tanto, no se dispuso de evidencia conclusiva relacionada

con otros grupos de riesgo. Las recomendaciones para estos grupos se basan en la inferencia indirecta de las poblaciones mixtas o de alto riesgo. Cuatro estudios (9 %) se realizaron en PIBM. Los resultados agrupados que involucran a grupos de alto riesgo no mostraron diferencias significativas entre la monoterapia y la terapia combinada con respecto al éxito del tratamiento con y sin modificación del régimen, mortalidad general y eventos adversos generales. Además, cinco estudios compararon la piperacilina/tazobactam con la monoterapia de cefalosporina de segunda generación y los resultados agrupados no mostraron diferencias en el éxito del tratamiento, la mortalidad relacionada con la infección o la media de los días de fiebre. En una comparación directa, el tratamiento con cefepima se vio favorecido por el resultado de la duración media del tratamiento con antibióticos dado que la duración del tratamiento con piperacilina/tazobactam fue 0,9 días más prolongado (IC de 95 %: 0,3-1,49 días más prolongado). Cinco estudios compararon el meropenem con otra monoterapia provisional en pacientes pediátricos con neutropenia febril y los resultados agrupados no mostraron diferencias con respecto al éxito del tratamiento, la mortalidad relacionada con la infección, la media de los días de fiebre o la media de días de tratamiento antibiótico (Tablas 8a-8c del apéndice).

**Deliberaciones del panel.** El panel recomienda revisar los antibiogramas institucionales para determinar cuál es la monoterapia más adecuada. Actualmente, la evidencia para establecer la proporción de las cepas circulantes que deberían ser susceptibles al agente de monoterapia es insuficiente. El desarrollo de resistencia fue considerado un resultado crítico, pero no fue evaluado en estos estudios. Basándose en la verosimilitud biológica de desarrollo de resistencia, los panelistas recomiendan que los carbapenémicos sean utilizados solamente en pacientes con alto riesgo de infección por bacterias resistentes a cefalosporinas/betalactámicos o en pacientes que presentan una enfermedad clínica grave.

La falta de evidencia al definir una “alta tasa” de patógenos resistentes y las definiciones de estabilidad poco claras frente a la inestabilidad limitan la utilidad de estas recomendaciones. Las bacterias gram negativas resistentes a las opciones de monoterapia pueden tener una alta prevalencia en los países del lineamiento. Una cobertura adicional puede justificarse en los pacientes que estén desarrollando una infección mientras reciben antibióticos de amplio espectro o en aquellos con una infección o colonización anterior con bacterias resistentes. En la práctica, suele agregarse un glicopéptido en pacientes con una infección en la piel o en el tejido blando o que se hayan sometido a quimioterapia en forma reciente con posible daño a las mucosas. Se aconseja elegir el régimen inicial y las modificaciones posteriores según criterio médico.

8) El panel RECOMIENDA usar el manejo ambulatorio para los pacientes pediátricos de bajo riesgo con neutropenia febril, si se posee infraestructura para un cuidadoso monitoreo y seguimiento (calidad de la evidencia: baja; fuerza de la recomendación: débil).

Tres estudios abordaron este asunto (186 pacientes; 248 episodios de neutropenia febril),<sup>21-24</sup> pero ninguno se realizó en un PIBM. Los resultados agrupados no mostraron diferencias significativas entre el manejo de pacientes ambulatorios y hospitalizados con respecto al éxito del tratamiento, la mortalidad general y la duración del tratamiento (Tablas 9 y 10 del apéndice).

**Deliberaciones del panel.** La implementación de la recomendación depende de la infraestructura disponible para administrar antibióticos y realizar el seguimiento de los pacientes ambulatorios, junto con las características individuales y sociales. Esta recomendación puede reducir las hospitalizaciones, pero requiere dotación de personal y recursos para mantener un seguimiento estrecho. El médico clínico debe seleccionar cautelosamente a los pacientes para el manejo ambulatorio.

9) El panel RECOMIENDA la administración por vía oral o intravenosa para el tratamiento antibiótico en pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo (calidad de la evidencia: moderada; fuerza de la recomendación: fuerte).

Ocho estudios abordaron este asunto (763 pacientes; 1049 episodios de neutropenia febril);<sup>21</sup> solamente uno fue realizado en un PIBM. Los resultados agrupados no mostraron diferencias significativas entre la terapia oral e intravenosa con respecto al fracaso del tratamiento, la media de los días de fiebre y la neutropenia (Tabla 11 del apéndice).

**Deliberaciones del panel.** La evidencia indica que no existen diferencias significativas en los resultados clínicos con la terapia oral frente a la terapia intravenosa. La vía debe seleccionarse considerando las preferencias del paciente y la familia, junto con la viabilidad de la administración oral del antibiótico.

10) El panel RECOMIENDA escalar el régimen antibacteriano provisional inicial en los pacientes con fiebre persistente a fin de incluir cobertura para bacterias gram-negativas, gram-positivas y anaeróbicas en pacientes pediátricos con neutropenia febril que se tornan clínicamente inestables (calidad de la evidencia: muy baja; fuerza de la recomendación: débil).

Para ver la evidencia y las deliberaciones del panel, consulte las recomendaciones 5-7.

11) El panel RECOMIENDA la disminución gradual a monoterapia después de 48 a 72 horas para los pacientes pediátricos estables que responden al tratamiento antibiótico provisional inicial en ausencia de una indicación clínica o microbiológica de continuar

un segundo agente (calidad de la evidencia: muy baja; fuerza de la recomendación: débil).

Una revisión de la literatura no encontró ensayos controlados aleatorizados para documentar esta recomendación.

**Deliberaciones del panel.** El panel priorizó la prevención de toxicidades asociadas a los antibióticos y el desarrollo de resistencia y, por lo tanto, recomienda interrumpir los glicopéptidos o el segundo de los dos agentes dirigidos a gram-negativos (generalmente un aminoglucósido) sin una indicación clara de continuar el tratamiento. El panel no pudo determinar la duración óptima del tratamiento de combinación y recomienda seguir las prácticas institucionales.

12) El panel RECOMIENDA no realizar cambios al régimen antibacteriano provisional inicial en pacientes pediátricos con neutropenia febril que están clínicamente estables, excepto por la fiebre persistente (calidad de la evidencia: muy baja; fuerza de la recomendación: débil).

Una revisión de la literatura no encontró ensayos controlados aleatorizados para documentar esta recomendación.

**Deliberaciones del panel.** Los panelistas consideraron la posibilidad de efectos adversos asociados con los antibióticos y el desarrollo de resistencia a los antibióticos y acordaron que **la persistencia de la fiebre sola no justifica de manera suficiente los cambios de antimicrobianos.**

13) El panel RECOMIENDA interrumpir los antibióticos empíricos en pacientes pediátricos de alto riesgo con neutropenia febril que tienen cultivos de sangre negativos a las 48 horas, están afebriles durante 24 horas como mínimo y muestran evidencia de recuperación medular (calidad de la evidencia: baja; fuerza de la recomendación: fuerte).

14) El panel RECOMIENDA interrumpir los antibióticos empíricos en pacientes pediátricos de bajo riesgo con neutropenia febril que tienen cultivos de sangre negativos a las 72 horas, tienen un seguimiento asegurado y están afebriles durante 24 horas como mínimo, independientemente del estado de recuperación medular (calidad de la evidencia: moderada; fuerza de la recomendación: fuerte).

Tres estudios abordaron este asunto en la población de bajo riesgo (139 pacientes), ninguno se realizó en un PIBM.<sup>21,27-29</sup> La recomendación para la población de alto riesgo se basa en la inferencia indirecta de la población de bajo riesgo. Los resultados agrupados no mostraron diferencias significativas entre la interrupción temprana y la continuación del tratamiento con respecto a la mortalidad general, el reingreso hospitalario, el resultado clínico favorable o cualquier efecto adverso (Tablas 12 y 13 del apéndice).

**Deliberaciones del panel.** El panel evaluó evitar los efectos adversos asociados con los antibióticos y el desarrollo de la

resistencia a antibióticos. La definición de recuperación medular no fue consistente en los estudios; por lo tanto, el panel recomienda que los médicos clínicos sigan las definiciones institucionales. En circunstancias clínicas favorables, puede ser posible que el tratamiento empírico tenga una menor duración.

15) El panel RECOMIENDA el alta temprana (dentro de las 24 a 36 horas) de los pacientes pediátricos de bajo riesgo con neutropenia febril que tienen cultivos de sangre negativos a las 24 y 36 horas y que no han tenido fiebre durante 24 horas como mínimo, independientemente del estado de recuperación medular, siempre que el seguimiento sea confiable (calidad de la evidencia: baja; fuerza de la recomendación: fuerte).

Dos estudios abordaron este asunto en una población de bajo riesgo (159 pacientes; 211 episodios).<sup>23,30,31</sup> Ninguno se realizó en un PIBM. Los resultados agrupados no mostraron diferencias significativas entre el alta temprana y la hospitalización continua con respecto a la mortalidad general, el éxito del tratamiento y la duración del tratamiento (Tablas 14 y 15 del apéndice).

**Deliberaciones del panel.** El panel consideró a todos los pacientes, independientemente de la categoría del riesgo, porque se llevaron a cabo pocos estudios en pacientes pediátricos y se utilizaron diferentes escalas de estratificación. Además, las recomendaciones de tratamiento oral e interrupción del antibiótico no son sinónimos de alta del paciente. La terapia ambulatoria presenta riesgos significativos para algunos pacientes debido a las condiciones de vida poco higiénicas y la inaccesibilidad geográfica. También se deben tener en cuenta las preferencias del paciente y la familia.

16) El panel RECOMIENDA el alta temprana (dentro de las 72 horas) de los pacientes pediátricos de alto riesgo con neutropenia febril que tienen cultivos de sangre negativos a las 48 horas, que no han tenido fiebre durante 24 horas como mínimo y que muestran evidencia de recuperación medular, siempre que el seguimiento sea confiable (calidad de la evidencia: baja; fuerza de la recomendación: débil).

Un estudio abordó este asunto en una población de alto riesgo (129 episodios de neutropenia febril) y fue realizado en un PIBM.<sup>30,32</sup> Los resultados no mostraron diferencias significativas entre el alta temprana y la hospitalización continua con respecto a la mortalidad general, el éxito del tratamiento y la duración del tratamiento (Tablas 14 y 15 del apéndice).

**Deliberaciones del panel.** Las consideraciones para la población de alto riesgo fueron similares a las de la población de bajo riesgo, excepto los criterios del alta que fueron modificados según criterio médico. Los panelistas recomiendan un período más largo de observación del paciente hospitalizado para garantizar la mejora clínica.

17) El panel NO RECOMIENDA usar galactomanano para el diagnóstico de pacientes pediátricos con neutropenia febril que tienen un alto riesgo de enfermedad fúngica invasiva (calidad de la evidencia: moderada; fuerza de la recomendación: fuerte).

Ocho estudios abordaron este asunto (733 pacientes).<sup>33</sup> Tres de estos estudios (38 %) fueron realizados en un PIBM. La sensibilidad osciló del 35 % al 100 % y la especificidad osciló del 14 % al 100 %. Los resultados se asociaron con intervalos de confianza amplios (0 %-31 %), lo que indica una falta de precisión (Tablas 16 y 17 del apéndice).

**Deliberaciones del panel.** A los panelistas les preocupaba el alto riesgo de sesgo en los estudios incluidos. La pregunta clínica fue si la prueba debería ser realizada en pacientes con fiebre prolongada cómo única manifestación de la enfermedad. Esta población de interés no fue representada en las cohortes de validación.

La escasa bibliografía sobre infecciones fúngicas en los PIBM es una limitación clave para todos los diagnósticos y las recomendaciones de administración de antifúngicos. Sigue siendo incierto si el criterio de alto riesgo para la infección fúngica descrita en la bibliografía de los países de altos ingresos es extrapolable a los entornos atendidos por la audiencia del lineamiento. Las diferencias en los regímenes inmunosupresores, la profilaxis fúngica y la epidemiología fúngica pueden afectar la aplicabilidad de estos criterios. Para estas recomendaciones, el panel adoptó los criterios de alto riesgo publicados (leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo, leucemia en recidiva y recepción de un trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas [TCMH]), al tiempo que señaló que el TCMH no se realiza rutinariamente en los entornos de su práctica.<sup>34</sup>

18) El panel NO RECOMIENDA realizar rutinariamente tomografías computadas (TC) de los pulmones de los pacientes pediátricos con neutropenia febril y alto riesgo de infección fúngica invasiva, sin localizar signos o síntomas (calidad de la evidencia: muy baja; fuerza de la recomendación: fuerte).

Nueve estudios abordaron este asunto (687 pacientes),<sup>33</sup> pero ninguno fue realizado en un PIBM. Todos los estudios fueron no aleatorizados, sin datos extraíbles y proporcionaron evidencia muy limitada en cuanto a la utilidad de la TC de los pulmones (Tabla 18 del apéndice).

**Deliberaciones del panel.** La falta de respuesta al tratamiento antibacteriano es un requisito para recomendar imágenes. Basándose en la bibliografía de adultos, el panel especificó que el tratamiento fúngico debería iniciarse solamente después de 96 horas de falta de respuesta a los agentes antibacterianos; sin embargo, se carece de datos pediátricos para el punto de tiempo, lo que constituye una limitación importante.

19) El panel NO RECOMIENDA realizar rutinariamente imágenes del abdomen de los pacientes pediátricos con neutropenia febril y alto riesgo de una infección fúngica invasiva, sin localizar signos o síntomas (calidad de la evidencia: muy baja; fuerza de la recomendación: fuerte).

Tres estudios abordaron este asunto (408 pacientes), ninguno se realizó en un PIBM.<sup>33</sup> Todos los estudios fueron no aleatorizados, sin datos extraíbles y proporcionaron evidencia limitada para documentar una recomendación acerca de la utilidad de las imágenes del abdomen (Tabla 19 del apéndice).

**Deliberaciones del panel.** Los panelistas manifestaron una preferencia por el ultrasonido abdominal en lugar de las TC para el tratamiento fúngico debido al menor costo, el fácil acceso y la reducción de la exposición a la radiación; sin embargo, la escasez de evidencia al comparar estas modalidades evitó la recomendación de esta modalidad.

20) El panel NO RECOMIENDA realizar rutinariamente TC de los senos nasales de los pacientes pediátricos con neutropenia febril y alto riesgo de una infección fúngica invasiva, sin localizar los signos o síntomas (calidad de la evidencia: muy baja; fuerza de la recomendación: fuerte).

Cuatro estudios abordaron este asunto (219 pacientes), ninguno se realizó en un PIBM.<sup>33</sup> Los datos no fueron extraíbles (Tabla 20 del apéndice).

**Deliberaciones del panel.** En las poblaciones del estudio, las radiografías de los senos nasales con frecuencia eran anormales y los hallazgos de la TC no se correlacionaban adecuadamente con el diagnóstico de infección fúngica invasiva. No fue posible llegar a conclusiones informadas acerca de si la TC revela la rinosinusitis fúngica oculta en pacientes con síntomas nasales o faciales. El valor de la endoscopia frente a la TC no fue evaluado directamente en la población objetivo.

21) El panel RECOMIENDA caspofungina o amfotericina B liposómica (L-AmB) como tratamiento fúngico empírico en pacientes pediátricos con alto riesgo de enfermedad fúngica (calidad de la evidencia: baja; fuerza de la recomendación: fuerte).

Cuatro estudios abordaron este asunto en la población de alto riesgo o mixta (389 pacientes), ninguno se realizó en un PIBM.<sup>35-38</sup> Los resultados agrupados que compararon la caspofungina con la L-AmB no mostraron diferencias significativas en los resultados de la respuesta al tratamiento, ningún efecto adverso grave y toxicidad renal (Tablas 21, 22a y 22b del apéndice).

**Deliberaciones del panel.** La evidencia disponible respalda el uso de una equinocandina o L-AmB; sin embargo, estas opciones son costosas. El mecanismo biológico respalda el uso del desoxicolato de anfotericina B como una alternativa a la L-AmB, sin embargo no se ha realizado ningún ensayo



de eficacia directa de la L-AmB frente al desoxicolato de anfotericina B en escenarios clínicos análogos. El perfil de toxicidad del desoxicolato de anfotericina B supera el de la L-AmB y su uso sería inaceptable en un entorno con acceso a la última formulación, pero el panel acordó que es preferible el tratamiento con desoxicolato de anfotericina B a no administrar tratamiento si no se dispone de antifúngicos de amplio espectro menos tóxicos. El momento óptimo para administrar el tratamiento antifúngico provisional a pacientes pediátricos es poco claro. Sin un síndrome clínico que sugiera hongos, los panelistas recomiendan iniciar el tratamiento antifúngico si los pacientes tienen un alto riesgo de infecciones fúngicas y permanecen febriles a pesar de haber transcurrido 96 horas de tratamiento antibacteriano de amplio espectro.

22) El panel NO RECOMIENDA iniciar el tratamiento antifúngico en pacientes pediátricos con neutropenia febril que tienen un bajo riesgo de infección fúngica invasiva (calidad de la evidencia: muy baja; fuerza de la recomendación: débil).

La revisión bibliográfica no arrojó estudios que aborden directamente esta pregunta (Tablas 21, 22a y 22b del apéndice).

**Deliberaciones del panel.** La evidencia indirecta de los estudios en pacientes con un alto riesgo de infección fúngica y el criterio médico fundamentaron esta recomendación. El panel consideró la toxicidad de los tratamientos antifúngicos y la probabilidad de una infección fúngica en una población de bajo riesgo. Las limitaciones incluyen la falta de criterios validados para categorizar pacientes como de bajo riesgo para una infección fúngica en una población comparable.

## DISCUSIÓN

Un panel clínico de Centroamérica y el Caribe generó un lineamiento basado en evidencias para el manejo de la neutropenia febril en niños que reciben tratamiento dirigido al cáncer. Los países representados abarcaron las categorías del Banco Mundial (un país de ingresos altos, tres países de ingresos medianos-altos, tres países de ingresos medios y bajos y un país de ingresos bajos), pero los panelistas fueron conscientes de las limitaciones de los

recursos regionales. Este lineamiento fue diseñado para establecer estándares mínimos de atención que algunas instituciones pueden superar. La revisión sistemática arrojó una escasez de evidencia en los PIBM y no se generaron evidencias en la región. Esto destaca la necesidad de elaborar sistemas para la recopilación de datos estandarizados a fin de generar evidencias específicas de los PIBM que puedan informar la toma de decisiones.

Las recomendaciones del panel son consistentes con otros lineamientos, lo que ilustra la reproducibilidad de la metodología GRADE.<sup>4,34,39,40</sup> Las pocas diferencias que incluyen las recomendaciones más fuertes contra las imágenes y el diagnóstico fúngico pueden reflejar una mayor concientización del uso de recursos o costos por parte de los proveedores de atención de los PIBM. Los panelistas expresaron la opinión de que las recomendaciones deberían utilizarse para abogar por las intervenciones si estas son sólidamente respaldadas por la evidencia, incluso si el costo y las barreras al acceso impiden la implementación. Será importante estudiar el cumplimiento del lineamiento e identificar los motivos de la falta de cumplimiento para informar los futuros esfuerzos y revisiones.

En resumen, a partir de este proceso de desarrollo de lineamiento surgen varias conclusiones. Primero, la metodología GRADE se puede utilizar para desarrollar lineamientos basados en evidencias, independientemente del entorno geográfico o económico. Segundo, cuando se presenten evidencias similares, los médicos clínicos informados realizarán recomendaciones similares. Estas recomendaciones deberían utilizarse para la toma de decisiones compartidas, teniendo en cuenta los valores y las preferencias del paciente. Finalmente, el proceso demostró que una evaluación sistemática de la evidencia es importante para la toma de decisiones, pero su utilidad clínica es limitada por la evidencia disponible. Un resultado clave de este proceso fue la identificación de las prioridades de investigación para permitir que la toma de decisiones responda a las necesidades regionales y de recursos.

## AFFILIATIONS

<sup>1</sup>Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, Guatemala, Guatemala

<sup>2</sup>Departamento de Medicina Interna, Universidad del Sur de Florida, Tampa, Florida

<sup>3</sup>Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, San Salvador, El Salvador

<sup>4</sup>Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, San José, Costa Rica

<sup>5</sup>Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral, Santo Domingo, República Dominicana

<sup>6</sup>Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota", Managua, Nicaragua

<sup>7</sup>Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, Panamá, Panamá

<sup>8</sup>Hospital Escuela Universitario, Tegucigalpa, Honduras

<sup>9</sup>Hôpital Saint Damien, Tabarre, Haití

<sup>10</sup>Departamento de Medicina Pediátrica Global, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee

<sup>11</sup>Departamento de Enfermedades Infecciosas, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee

## CORRESPONDING AUTHOR

Sheena Mukkada, Departamento de Medicina Pediátrica Global, St. Jude Children's Research Hospital, 262 Danny Thomas Place, Mail Stop 721, Memphis, TN 38105; e-mail: Sheena.Mukkada@stjude.org.

## PRIOR PRESENTATION

Presentaciones anteriores: algunas secciones de este trabajo se han presentado en la reunión anual de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas (Memphis, EE. UU., 8 de marzo de 2019), la reunión anual de la Asociación de Hemato-Oncología Pediátrica de Centroamérica (San José, Costa Rica, 22 de marzo de 2019) y la reunión de 2019 de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (Cartagena, Colombia, 22 de agosto de 2019).

Aviso legal: el Dr. Melgar informa subvenciones y honorarios personales de Pfizer durante el período de desarrollo del lineamiento.

## SUPPORT

Apoyo a la investigación: este trabajo contó con el apoyo de ALSAC.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Conception and design:** Mario Melgar, Guillermo Barahona, Alicia Chang, Johanny Contreras, Darrell Espinoza, Dora Estripeaut, Marco Luque, Maysam Homsí, Miguela A. Caniza, Ambuj Kumar, Sheena Mukkada

**Financial support:** Johanny Contreras

**Administrative support:** Kattia Camacho, Mario Gamero

**Provision of study materials or patients:** Johanny Contreras, Darrell Espinoza, Dora Estripeaut, Mario Gamero

**Collection and assembly of data:** Mario Melgar, Tea Reljic, Kattia Camacho, Johanny Contreras, Dora Estripeaut, Girlande Mentor, Maysam Homsí, Ambuj Kumar, Sheena Mukkada

**Data analysis and interpretation:** Mario Melgar, Tea Reljic, Guillermo Barahona, Kattia Camacho, Alicia Chang, Johanny Contreras, Dora Estripeaut, Mario Gamero, Marco Luque, Pamela Zacasa, Maysam Homsí, Miguela A. Caniza, Ambuj Kumar, Sheena Mukkada

**Manuscript writing:** All authors

**Final approval of manuscript:** All authors

**Accountable for all aspects of the work:** All authors

## AUTHORS' DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

The following represents disclosure information provided by authors of this manuscript. All relationships are considered compensated unless otherwise noted. Relationships are self-held unless noted. I = Immediate Family Member, Inst = My Institution. Relationships may not relate to the subject matter of this manuscript. For more information about ASCO's conflict of interest policy, please refer to [www.asco.org/rwc](http://www.asco.org/rwc) or [ascopubs.org/go/site/misc/authors.html](http://ascopubs.org/go/site/misc/authors.html).

Open Payments is a public database containing information reported by companies about payments made to US-licensed physicians ([Open Payments](http://OpenPayments)).

**Mario Melgar**

**Consulting or Advisory Role:** Pfizer

**Research Funding:** Pfizer

**Travel, Accommodations, Expenses:** Sanofi Pasteur

**Kattia Camacho**

**Speakers' Bureau:** MSD

**Travel, Accommodations, Expenses:** Pfizer

No other potential conflicts of interest were reported.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo contó con el apoyo de ALSAC. Agradecemos a Keith A. Laycock, doctor en Filosofía, editor en las Ciencias de la Vida por la edición científica del manuscrito.

## REFERENCIAS

- Gupta S, Bonilla M, Valverde P, et al. Treatment-related mortality in children with acute myeloid leukaemia in Central America: incidence, timing and predictors. *Eur J Cancer*. 2012;48(9):1363-1369.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926.
- Qualtrics Survey Software, Version March 2019. Provo, UT, 2018.
- Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, et al. [Consensus: Rational approach towards the patient with cancer, fever and neutropenia]. *Rev Chilena Infectol*. 2005; 22 Suppl 2:S79-113.
- Rodríguez L, Ethier MC, Phillips B, Lehnbecher T, Doyle J, Sung L. Utility of peripheral blood cultures in patients with cancer and suspected blood stream infections: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2012;20(12):3261-3267.
- Handrup MM, Møller JK, Rutkjaer C, Schrøder H. Importance of blood cultures from peripheral veins in pediatric patients with cancer and a central venous line. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(1):99-102.
- Leblanc D, Bartel N, Velasco-Gonzales C, Yu LL. The utility of peripheral blood cultures in febrile pediatric oncology patients (abstract). *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61:S56.
- DesJardin JA, Falagas ME, Ruthazer R, et al. Clinical utility of blood cultures drawn from indwelling central venous catheters in hospitalized patients with cancer. *Ann Intern Med*. 1999;131(9):641-647.
- Chen WT, Liu TM, Wu SH, Tan TD, Tseng HC, Shih CC. Improving diagnosis of central venous catheter-related bloodstream infection by using differential time to positivity as a hospital-wide approach at a cancer hospital. *J Infect*. 2009;59(5):317-323.
- Adamkiewicz TV, Lorenzana A, Doyle J, Richardson S. Peripheral vs. central blood cultures in patients admitted to a pediatric oncology ward. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(6):556-558.
- Raad I, Hanna HA, Alakech B, Chatzinikolaou I, Johnson MM, Tarrand J. Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Ann Intern Med*. 2004;140(1):18-25.
- Scheinemann K, Ethier MC, Dupuis LL, et al. Utility of peripheral blood cultures in bacteremic pediatric cancer patients with a central line. *Support Care Cancer*. 2010;18(8):913-919.
- Handrup MM, Møller JK, Schrøder H. Catheter-related bloodstream infections in children with cancer admitted with fever (abstract). *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55(5):978.
- Barriga FJ, Varas M, Potin M, et al. Efficacy of a vancomycin solution to prevent bacteremia associated with an indwelling central venous catheter in neutropenic and non-neutropenic cancer patients. *Med Pediatr Oncol*. 1997;28(3):196-200.
- Mori R, Yonemoto N, Fitzgerald A, Tullus K, Verrier-Jones K, Lakhanpaul M. Diagnostic performance of urine dipstick testing in children with suspected UTI: a systematic review of relationship with age and comparison with microscopy. *Acta Paediatr*. 2010;99(4):581-584.

16. Klaassen IL, de Haas V, van Wijk JA, Kaspers GJ, Bijlsma M, Bökenkamp A. Pyuria is absent during urinary tract infections in neutropenic patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(5):868-870.
17. Sandoval C, Sinaki B, Weiss R, et al. Urinary tract infections in pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012;29(1):68-72.
18. Phillips RS, Lehrnbecher T, Alexander S, Sung L. Updated systematic review and meta-analysis of the performance of risk prediction rules in children and young people with febrile neutropenia. *PLoS One*. 2012;7(5):e38300.
19. Cox JA, DeMasi J, McCollom S, Jackson G, Scothorn D, Aquino VM. The diagnostic utility of routine chest radiography in the evaluation of the initial fever in patients undergoing hematopoietic stem cell. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(4):666-668.
20. Roberts SD, Wells GM, Gandhi NM, et al. Diagnostic value of routine chest radiography in febrile, neutropenic children for early detection of pneumonia and mould infections. *Support Care Cancer*. 2012;20(10):2589-2594.
21. Robinson PD, Lehrnbecher T, Phillips R, Dupuis LL, Sung L. Strategies for empiric management of pediatric fever and neutropenia in patients with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a Systematic review of randomized trials. *J Clin Oncol*. 2016;34(17):2054-2060.
22. Morgan JE, Cleminson J, Atkin K, Stewart LA, Phillips RS. Systematic review of reduced therapy regimens for children with low risk febrile neutropenia. *Support Care Cancer*. 2016;24(6):2651-2660.
23. Santolaya ME, Alvarez 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(18):3784-3789.
24. Orme LM, Babl FE, Barnes C, Barnett P, Donath S, Ashley DM. Outpatient versus inpatient IV antibiotic management for pediatric oncology patients with low risk febrile neutropenia: a randomised trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(8):1427-1433.
25. Aamir M, Abrol P, Sharma D, Punia H. A clinical evaluation of efficacy and safety of cefepime monotherapy versus piperacillin-tazobactam in patients of paediatric age group with febrile neutropenia in a tertiary care centre of north India. *Trop Doct*. 2016;46(3):142-148.
26. Sano H, Kobayashi R, Suzuki D, Hori D, Kishimoto K, Kobayashi K. A prospective randomized trial comparing piperacillin/tazobactam with meropenem as empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic children and adolescents with hematologic and malignant disorders. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(6):e26360.
27. Santolaya ME, Villarreal M, Avendaño LF, Cofré J. Discontinuation of antimicrobial therapy for febrile, neutropenic children with cancer: a prospective study. *Clin Infect Dis*. 1997;25(1):92-97.
28. Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ. "Low-risk" prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol*. 2000;18(5):1012-1019.
29. Björnsson S, Preisler H, Henderson ES. A study of antibiotic therapy in fever of unknown origin in neutropenic cancer patients. *Med Pediatr Oncol*. 1977;3(4):379-385.
30. Loeffen EA, Te Poele EM, Tissing WJ, Boezen HM, de Bont ES. Very early discharge versus early discharge versus non-early discharge in children with cancer and febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD008382.
31. Brack E, Bodmer N, Simon A, et al. First-day step-down to oral outpatient treatment versus continued standard treatment in children with cancer and low-risk fever in neutropenia. A randomized controlled trial within the multicenter SPOG 2003 FN study. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(3):423-430.
32. Ahmed N, El-Mahallawy HA, Ahmed IA, Nassif S, El-Beshlawy A, El-Haddad A. Early hospital discharge versus continued hospitalization in febrile pediatric cancer patients with prolonged neutropenia: a randomized, prospective study. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(6):786-792.
33. Lehrnbecher T, Robinson PD, Fisher BT, et al. Galactomannan, beta-D-Glucan, and Polymerase Chain Reaction-Based Assays for the Diagnosis of Invasive Fungal Disease in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis*. 2016;63(10):1340-1348.
34. Lehrnbecher 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.
35. Caselli D, Cesaro S, Ziino O, et al. A prospective, randomized study of empirical antifungal therapy for the treatment of chemotherapy-induced febrile neutropenia in children. *Br J Haematol*. 2012;158(2):249-255.
36. Maertens JA, Madero L, Reilly AF, et al. A randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empiric antifungal therapy in pediatric patients with persistent fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(5):415-420.
37. Santolaya ME, Alvarez AM, Acuña M, et al. Efficacy of pre-emptive versus empirical antifungal therapy in children with cancer and high-risk febrile neutropenia: a randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(10):2860-2866.
38. Sandler ES, Mustafa MM, Tkaczewski I, et al. Use of amphotericin B colloidal dispersion in children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2000;22(3):242-246.
39. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2012;30(35):4427-4438.
40. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):E56-E93.

