

PROPUESTA DE ESTUDIO

Identificación de factores clínicos y analíticos de riesgo de infección bacteriana invasiva en pacientes oncológicos en tratamiento quimioterápico

Fecha: 28/01/2022

Autor(es) e Institución(es), especificando investigador principal:

Borja Gómez Cortés¹, Jose Antonio Alonso Cadenas², Mercedes de la Torre Espí², Santiago Mintegi Raso¹

¹Servicio de Urgencias de Pediatría, H.U. Cruces. Barakaldo

²Servicio de Urgencias de Pediatría. H.I.U. Niño Jesús. Madrid

CONFIDENCIAL

Este documento es confidencial y propiedad del Servicio de Urgencias de Pediatría del H.U. Cruces. Ninguna parte de él puede ser entregada, reproducida, publicada o utilizada sin la autorización previa y por escrito de la Institución.

1. RESUMEN en español

(250 palabras)

La infección es la complicación más frecuente de la neutropenia secundaria a la quimioterapia y la causa más importante de morbilidad y mortalidad durante el tratamiento de los niños con cáncer. La estratificación del riesgo individual de presentar una infección bacteriana invasiva (IBI) permitiría identificar pacientes de bajo riesgo susceptibles de manejo ambulatorio, reduciendo el número, ya de por sí elevado, de hospitalizaciones que sufren estos pacientes.

Proponemos un estudio observacional prospectivo multicéntrico cuyo objetivo principal es identificar factores clínicos y analíticos de bajo riesgo de IBI en pacientes oncológicos que están recibiendo tratamiento quimioterápico. Se incluirán los pacientes que consulten por fiebre en los Servicios de Urgencias de Pediatría (SUPs) de los centros participantes. La participación en este estudio no modificará el manejo recomendado en cada centro, por lo que no supondrá ninguna intervención diferente al manejo habitual indicado en cada centro participante.

Basándonos en los hallazgos obtenidos en un estudio piloto desarrollado por uno de los investigadores principales, se pretende alcanzar un tamaño muestral de 655 pacientes durante un periodo de 2 años, para obtener una muestra que incluya 100 pacientes con IBI. Se llevará a cabo un análisis multivariable que incluya variables clínicas, relacionadas con el proceso oncológico y analíticas.

Los investigadores principales son pediatras de Urgencias de dos SUPs con amplia experiencia en investigación relacionada con la patología infecciosa y el paciente oncológico. Todos ellos han coordinado ya al menos un estudio previo llevado a cabo en el seno de nuestra Red de Investigación.

2. ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA.

Los pacientes oncológicos pediátricos son particularmente vulnerables a las infecciones debido a causas relacionadas con:

- Los tratamientos recibidos: neutropenia secundaria a citostáticos, alteración de barrera cutáneo-mucosa, transfusiones, enfermedad injerto contra huésped (EICH), quimioprofilaxis antibiótica, dispositivos implantados.
- El propio paciente: flora microbiana alterada por múltiples ingresos/tratamientos, inmunidad comprometida, su enfermedad de base, estado nutricional, insuficiencia de órganos o sistemas.
- El ambiente que les rodea: exposición al entorno hospitalario, contacto con el personal sanitario.

La infección es la complicación más frecuente de la neutropenia secundaria a la quimioterapia y la causa más importante de morbilidad y mortalidad durante el tratamiento de los niños con cáncer¹. En el 10-40% de los episodios febriles se identifica una causa infecciosa, siendo la bacteriemia la infección documentada más común (20-50% de las infecciones, aunque esta proporción varía en función del tipo de proceso oncológico)^{2,3}. Dentro de las bacteriemias, son de especial interés en estos pacientes las bacteriemias relacionadas con catéter, ya que pueden ser producidas por bacterias habitualmente no patógenas y pudiendo suponer por ello un reto diagnóstico⁴⁻⁷. Por ello, la neutropenia febril se considera una emergencia médica. Además, los procesos febriles pueden generar cambios en los plazos y tipos de quimioterapia (QT) contemplados en el plan original del tratamiento, e influir negativamente en el pronóstico de la enfermedad de base.

En los pacientes neutropénicos, la fiebre suele ser además el primer y único signo de infección. Incluso aquellos pacientes que acaben desarrollando una infección bacteriana focal pueden no presentar ningún otro síntoma o signo adicional, ya que en los pacientes neutropénicos, especialmente si asocian anemia, los signos inflamatorios locales no suelen estar presentes.

Por todos estos motivos, el manejo clásico del paciente oncológico con fiebre habitualmente incluye, además de la realización de pruebas complementarias, el ingreso hospitalario sistemático con antibioterapia intravenosa de amplio espectro hasta el resultado de los cultivos⁸. De hecho, el tiempo hasta la administración de la antibioterapia se considera un estándar de calidad debido a que el retraso en su inicio se ha demostrado que incrementa la mortalidad de estos pacientes⁹. Sin embargo, por otra parte, la aparición de fiebre durante los episodios de neutropenia es frecuente (10-60% en función de las diferentes series)^{10,11}, lo que supone que estos pacientes puedan sufrir ingresos y tratamientos antibióticos parenterales empíricos más o menos prolongados muy frecuentemente que en ocasiones son innecesarios.

Por ello, las guías más recientes proponen un manejo más individualizado, mediante la estratificación del riesgo que tenga cada paciente de presentar una infección bacteriana invasiva (IBI). Esto permitiría identificar aquellos pacientes con fiebre y neutropenia de bajo riesgo susceptibles de un manejo ambulatorio seguro con antibioterapia oral, además de evitar ingresos e incluso tratamientos antibióticos en aquellos pacientes que no estén neutropénicos en el momento de la valoración¹². Sin embargo, los criterios de bajo riesgo publicados hasta la fecha difieren en qué parámetros clínicos y sobre todo analíticos incluyen¹³⁻¹⁷. Además, en la mayoría de los casos, los puntos de corte utilizados para las diferentes variables (temperatura, edad, proteína C reactiva, procalcitonina...) han sido escogidos arbitrariamente basándose en los puntos de corte clásicos utilizados en otras situaciones clínicas. Tanto es así, que una revisión sistemática reciente concluyó que no podía recomendarse una guía clínica sobre otra por no existir evidencia suficiente de la superioridad de una u otra¹⁸. Por otra parte, reglas de predicción clínica que mostraban un rendimiento aceptable en el estudio de derivación, no lo han hecho en los estudios posteriores en que eran validadas.

Además de la variabilidad existente entre los diferentes criterios publicados, existen otros aspectos de interés práctico no resueltos hasta la fecha:

- la práctica totalidad de las guías clínicas dirigen sus recomendaciones a los pacientes que consultan por fiebre y neutropenia. Sin embargo, en la gran mayoría de ocasiones en que es atendido un paciente oncológico en Urgencias, se desconoce si en ese momento se encuentra o no neutropénico. Esto hace que habitualmente se asuma una posible neutropenia y se priorice el inicio precoz de tratamiento antibiótico empírico sin esperar a obtener los resultados analíticos, planteándose posteriormente la necesidad o no de continuar con este. La identificación de factores de riesgo independientes de la presencia o no de neutropenia, permitiría optimizar el manejo global e estos pacientes desde su llegada a Urgencias.

- A pesar de que los pacientes no neutropénicos presentan un menor riesgo de IBI, su prevalencia sigue siendo significativa, oscilando entre el 5 y el 10% en los diferentes estudios publicados. Esto hace necesario incluir a estos pacientes en las aproximaciones diagnósticas. En los últimos años, se han publicado estudios dirigidos a identificar factores de riesgo de IBI específicos en esta población²¹⁻²⁵. Nuevamente, una aproximación al paciente oncológico que consulta por fiebre en Urgencias que permita evaluar el riesgo de IBI independientemente de la presencia o no de neutropenia mejoraría la atención inicial a estos pacientes.

- el tipo de proceso oncológico y la fase de tratamiento es uno de los principales factores de riesgo de IBI. Por este motivo, algunos autores han desarrollado reglas de predicción clínica diferentes en función de si se atiende a un paciente con un proceso hematológico o un tumor sólido, identificando de hecho factores de riesgo clínicos y analíticos diferentes para ambos grupos²⁶. A diferencia de la existencia o no de neutropenia, el tipo de proceso oncológico es un dato conocido en el momento de la atención del paciente en Urgencias. La confirmación de estos hallazgos permitiría desarrollar un manejo más individualizado de cada paciente.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

Hipótesis de estudio: existen factores clínicos, relacionados con el proceso oncológico, y analíticos que permiten identificar pacientes oncológicos en tratamiento quimioterápico que consultan por fiebre con un bajo riesgo de presentar una IBI.

Objetivo del estudio: identificar factores clínicos y analíticos de bajo riesgo de IBI en pacientes oncológicos que están recibiendo tratamiento quimioterápico atendidos en Urgencias de Pediatría.

4. DISEÑO, MATERIAL Y MÉTODOS.

Tipo de estudio: estudio multicéntrico observacional prospectivo de ámbito nacional.

Población de estudio: pacientes oncológicos en tratamiento quimioterápico que consulten por fiebre en los Servicios de Urgencias de Pediatría (SUP) de los centros participantes.

Criterios de inclusión:

- Edad máxima: aquella hasta la que sean atendidos los pacientes en cada SUP participante.
- Tratamiento quimioterápico, asociado o no a otras modalidades de tratamiento (radioterapia, inmunoterapia...).
- Fiebre registrada en domicilio o en el SUP, independientemente de que asocie o no otros signos o síntomas infecciosos. Dado que las diferentes guías consideran distintos puntos de corte de temperatura a partir de la cual considerar fiebre en estos pacientes, se incluirán todos los pacientes con una temperatura axilar $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$, bien en domicilio o bien en el SUP (la medición de la temperatura por vía rectal, método recomendado en lactantes sanos, está contraindicada en estos pacientes).

Criterios de exclusión:

- Pacientes oncológicos que hayan finalizado el tratamiento quimioterápico hace más de 3 meses.
- Barrera idiomática que impida el reclutamiento del paciente.
- Rechazo a participar por parte del padre/madre/tutores del paciente o por el propio paciente en caso de ser >12 años.

Variables a estudio:

Se recogerán variables epidemiológicas y clínica, resultados de las pruebas complementarias realizadas y manejo posterior de los pacientes (Anexo 1 – Cuaderno de recogida de datos).

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en el estudio unicéntrico desarrollado en el hospital de uno de los investigadores principales (ver punto 8 de este documento), se proponen como variables a incluir en el estudio multivariable:

- Sexo
- Edad
- Estado general: se definirá como bueno si se especifica como tal en el informe médico y consta además un Triángulo de Evaluación Pediátrico (TEP) normal. No se considerará TEP alterado para este estudio en caso de que el paciente presente palidez, pero ésta sea descrita como la habitual en él debido a su proceso oncológico.
- Tipo de proceso oncológico:
 - Hematológico de alto riesgo: leucemia linfoblástica aguda en inducción, reinducción, consolidación o recaída; linfoma no-Hodgkin en inducción, reinducción, consolidación o recaída; leucemia mieloide aguda en cualquier fase de tratamiento.
 - Hematológicos de bajo riesgo: resto de procesos hematológicos
 - Tumores sólidos
- Frecuencia cardíaca, en función de edad y temperatura (tabla 1)
- Grado de temperatura
- Recuento absoluto de neutrófilos
- Recuento de monocitos
- Valor de proteína C reactiva
- Valor de procalcitonina

Tabla 1: límite superior de la normalidad de la frecuencia cardiaca en función de la edad del paciente y de la temperatura que presenta

Temperatura	Edad				
	<1 año	1-4 años	5-8 años	9-13 años	14-18 años
<38°C	170	155	145	130	120
38-38.9°C	180	165	155	140	130
39-39.9°C	190	175	165	150	140
≥40°C	200	185	175	160	150

Adaptado de: Daymont C, Bonafide CP, Brady PW. Heart rates in hospitalized children by age and body temperature. Pediatrics. 2015 May;135(5):e1173-81

Variable resultado:

- Infección bacteriana invasiva (IBI):
 - aislamiento de una bacteria patógena en sangre, líquido cefalorraquídeo o cualquier otro líquido estéril (líquido pleural, líquido sinovial).
 - aislamiento de una bacteria habitualmente considerada contaminante en dos hemocultivos obtenidos simultáneamente de una vena periférica y de un catéter venoso central (habitualmente port-a-cath) o en dos hemocultivos obtenidos del catéter venoso central en momentos diferentes dentro del mismo episodio infeccioso (bacteriemia relacionada con catéter).

El aislamiento de una bacteria habitualmente considerada contaminante en un único hemocultivo obtenido del catéter venoso central se clasificará como posible bacteriemia relacionada con catéter y no se considerará inicialmente IBI. Estos casos serán analizados individualmente por los investigadores principales y el investigador del centro en que se ha atendido dicho paciente para decidir su clasificación final.

Consentimiento informado: a aquellos pacientes que cumplan los criterios de inclusión, el médico responsable les solicitará la participación en el estudio. Se les entregará a los padres/tutores, y al paciente en el caso de que sea mayor de 12 años, la hoja informativa (anexos 2 y 3, respectivamente). El médico responsable resolverá todas las dudas que tengan en cuanto a su participación en el estudio. En caso de que acepten participar, se les entregará el consentimiento informado por escrito (anexos 4 y 5), que habrán de firmar solo los padres en caso de que el niño sea menor de 12 años y ambos si es mayor de esa edad.

Intervención:

La participación en este estudio no modificará el manejo recomendado en cada centro, por lo que no supondrá ninguna intervención diferente al manejo habitual indicado en cada uno de los SUPs participantes en los pacientes reclutados. Las pruebas a realizar y la decisión de administrar tratamiento antibiótico o de ingresar al paciente dependerán de los protocolos de manejo existentes en cada centro.

Distribución de tareas:

- Investigador 1: elaboración del protocolo de estudio, reclutamiento de centros participantes, revisión de pacientes incluidos y depuración de errores, coordinación general de la adecuada marcha del estudio, análisis estadístico, elaboración de comunicaciones para congresos y reuniones científicas, redacción de manuscrito (objetivo primario). Redacción y revisión crítica de posibles manuscritos posteriores.

- Investigador 2: elaboración del protocolo de estudio, análisis estadístico, elaboración de comunicaciones para congresos y reuniones científicas, revisión crítica del manuscrito, redacción y revisión crítica de posibles manuscritos posteriores.
- Investigadores 3 y 4: revisión crítica del protocolo de estudio, revisión crítica del manuscrito y de posibles manuscritos posteriores.

Tamaño muestral:

En un estudio piloto unicéntrico desarrollado en el centro de trabajo de uno de los investigadores principales de esta propuesta, se recogieron 347 pacientes en 5 años, con una prevalencia de IBI del 15,2%.

Asumiendo una prevalencia de IBI similar en el resto de nuestro país, para obtener en este estudio una muestra que incluya 100 IBIs, se necesitaría reclutar un total de 655 pacientes oncológicos en tratamiento quimioterápico que consulten con fiebre.

Asumiendo una duración de 2 años, unas pérdidas del 20% y que estos pacientes supusieron en el centro en el que se llevó a cabo el citado estudio piloto el 0,15% de las visitas, se pretende reclutar un número de centros participantes que proporcionen un total de 273.000 visitas al año.

Análisis estadístico:

Para responder al primer objetivo, se llevará a cabo un análisis multivariable mediante regresión logística que incluya las diferentes variables clínicas, relacionadas con el proceso oncológico y analíticas de interés, para evaluar posibles interacciones entre las distintas variables independientes que pueden actuar como confundidoras.

Para aquellas variables cuantitativas continuas (edad, temperatura, valores de parámetros analíticos...) identificadas como factores de riesgo independientes, se identificará el punto de corte óptimo atendiendo a la sensibilidad y especificidad que presente cada valor.

Se prevé en una segunda fase, evaluar la regla de predicción clínica obtenida en este estudio en un grupo de validación con un ratio esperado de 2:1, pretendiéndose por tanto en ese segundo estudio reclutar 50 IBIs. En caso de que el número de centros reclutados permitiera alcanzar ya un tamaño muestral que incluyera 150 IBIs, la muestra se dividiría en dos para llevar a cabo la derivación de la regla de predicción clínica (primeras 100 IBIs) y su validación (siguientes 50 IBIs).

Se calculará el área bajo la curva ROC, la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de probabilidades del sistema de variables independientes obtenido para identificar pacientes de bajo riesgo de IBI tomando el hemocultivo como prueba gold standard.



5. CRONOGRAMA de la consecución de objetivos por anualidades.

	2022				2023				2024				2025			
	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4
Presentación en la Asamblea de RISEUP y aprobación si procede		Jun														
Reclutamiento de centros		Jun-	-Sept													
Reclutamiento de pacientes				Oct-							-Sept					
Revisión y depuración de base de datos					Ene-							-Dic				
Análisis estadístico y elaboración de comunicaciones y publicaciones													Ene-			-Dic
Presentación de resultados en Reunión de SEUP y PAS Meeting														Pte fecha		

6. RELEVANCIA CIENTÍFICA Y PRÁCTICA de la investigación, específicamente la importancia del estudio en urgencias de pediatría.

Como se ha indicado previamente, los pacientes oncológicos en tratamiento quimioterápico presentan frecuentemente episodios febriles en los que habitualmente consultan en los SUPs o directamente en la Unidad de Oncología Infantil en la que realizan su seguimiento habitual. La prevalencia de infección bacteriana en estos episodios febriles es elevada, lo que hace que en muchos centros su manejo incluya todavía el ingreso sistemático con antibioterapia intravenoso de amplio espectro.

Este estudio tiene como objetivo inicial el identificar factores clínicos, relacionados con el proceso oncológico y analíticos que predigan un bajo riesgo de presentar una IBI. Esto permitiría identificar un subgrupo de pacientes que podrían ser manejados ambulatoriamente, reduciendo el ya de por sí alto número de ingresos que sufren estos pacientes.

Además, en aquellos centros que tienen establecido la valoración de estos pacientes siempre por oncólogos pediátricos, permitiría plantear el que su atención inicial pudiera ser llevada a cabo en el SUP por los propios pediatras del servicio, acortando el tiempo de inicio de tratamiento antibiótico en aquellos pacientes en que este está indicado y reduciendo nuevamente la tasa de ingreso.

7. Razonamiento de la FACTIBILIDAD del proyecto.

Experiencia investigadora:

Los investigadores principales de este estudio son pediatras de Urgencias de dos SUPs con amplia experiencia en el desarrollo de estudios de investigación relacionados con la patología infecciosa y el paciente oncológico. Todos ellos han coordinado ya al menos un estudio previo llevado a cabo en el seno de nuestra Red de Investigación.

El investigador principal es autor de más de 40 publicaciones internacionales en revistas indexadas; la mayoría de ellas relacionadas con la epidemiología y manejo de diferentes patologías infecciosas en los SUPs.

Recursos técnicos:

No se precisan recursos materiales ni humanos, adicionales a los investigadores colaboradores de cada centro responsables de la recogida de datos de los pacientes reclutados, para el desarrollo de este estudio.

Ítems a registrar y tiempo estimado para ello:

El investigador colaborador rellenará por cada paciente reclutado un cuaderno de recogida de datos (Anexo 1), que incluye 70 variables. La mayoría de ellas pueden ser obtenidas del informe de alta del SUP o del informe de alta de hospitalización en caso de que haya sido ingresado. Los resultados de las pruebas microbiológicas realizadas en pacientes no hospitalizados, se obtendrán del sistema informático utilizado en cada centro. Para estos pacientes no hospitalizados, se revisarán la posible existencia de consultas al SUP en los 7 días posteriores. Se estima un tiempo de unos 15 minutos para llevar a cabo el registro de cada paciente.

Factibilidad:

Dado que los pacientes oncológicos suponen un bajo porcentaje del total de visitas atendidas en los SUPs (0.15%), la baja complejidad de la obtención de los datos necesarios y el escaso porcentaje de pérdidas existente por rechazo a participar en estudios previos desarrollados en nuestro medio, consideramos factible el desarrollo de este estudio en las condiciones planteadas.

Limitaciones en cuanto a factibilidad:

- La pandemia de COVID-19 actual redujo notablemente el número de pacientes atendidos por otras patologías infecciosas durante el año 2020 y primer semestre de 2021. En los últimos meses las visitas a Urgencias se aproximan a cifras similares a los años pre-pandemia y es esperable que cuando comience este estudio la demanda asistencial sea ya la habitual. Sin embargo, existe incertidumbre en cuanto a la evolución de la situación epidemiológica habitual por lo que, en caso de volver a descender las visitas, pudiera ser necesario ampliar el periodo del estudio para alcanzar el tamaño muestral previsto.
- Igualmente, desde el inicio de la pandemia, se ha descrito un descenso en el número de pacientes diagnosticados de procesos oncológicos, principalmente hematológicos, lo que puede repercutir también en las visitas a Urgencias

8. Existencia o no de un PILOTAJE PREVIO.

Como se ha indicado previamente, el investigador principal participa en un registro unicéntrico iniciado en su hospital en 2016 en el que se incluyen todos los pacientes oncológicos en tratamiento quimioterápico que consultan por fiebre en el SUP. Se han presentado en reuniones científicas varios estudios desarrollados a partir de dicho registro. El último de ellos será presentado en el PAS Meeting de este año 2022 (Denver, Colorado; 22-25 abril) y se incluye a continuación:

Predictors of invasive bacterial infection in febrile oncology patients attended in the Emergency Department

BACKGROUND: fever in oncology patients receiving chemotherapy is a true emergency because of their high risk of presenting and invasive bacterial infection (IBI). New approaches have been developed in order to predict this risk and to allow a more individualized management.

DESIGN/METHODS: to identify clinical and analytical factors predictors of IBI in febrile oncology patients attended in the Pediatric Emergency Department (PED).

prospective observational study of the oncology patients receiving chemotherapy who attended the PED of a tertiary teaching hospital between 2016 and 2020. We defined IBI as the growth of:

- a bacterial pathogen in blood, cerebrospinal fluid or any other sterile fluid
- a bacterium commonly considered contaminant in two blood cultures obtained simultaneously from a peripheral vein and a central venous catheter, usually port-a-cath, or in two different samples obtained from a central venous catheter (catheter-related bloodstream infection: CRBSI).

We performed a multivariate analysis including sex, age, general appearance, type of cancer [high-risk hematologic malignancies (acute lymphoblastic leukemia or non-Hodgkin lymphoma in induction/reinduction/consolidation phase or relapsed and acute myeloid leukemia in any phase), low risk hematologic malignancies and solid tumors], fever degree, absolute neutrophil and monocyte counts and C-reactive protein and procalcitonin (PCT) values.

RESULTS: among 347 episodes, 52 IBIs were diagnosed (prevalence 14.9%): 29 CRBSI, 13 sepsis/septic shocks, 9 bacteremias and 1 bacterial meningitis. No patient died or had any sequela. In 25 episodes (7.2%), the patient required admission to the Pediatric Intensive Care Unit (PICU); 15 of them with a final diagnosis of IBI.

We identified three independent predictors of IBI: high-risk hematologic malignancies (OR 5.66 [95%IC 1.84-24.8]), monocyte count (OR 0.85 [95%IC 0.71-0.98]) and PCT value (OR 1.04 [95%IC 1.02-1.08]).

IBI prevalence among the 103 episodes (29.6%) with no high-risk hematologic malignancies, a PCT value <0.5 ng/mL and a monocyte count $\geq 100/\text{mL}$ was 5.8%. These three factors identified 46 of the 52 IBIs (sensitivity: 88.5% [77.0-94.6%]), including all the sepsis/septic shocks and the bacterial meningitis and all the patients who required admission to PICU.

CONCLUSION: the kind of cancer, the PCT value and the monocyte count predict the risk of IBI among oncology patients receiving chemotherapy attended with fever. These three factors can guide initial clinical decision-making.

9. ANEXOS

Se incluyen como documentos adjuntos

10. FINANCIACIÓN / MEMORIA ECONÓMICA

Este estudio no tiene ninguna financiación en el momento actual. Los investigadores declaran no presentar ningún conflicto de intereses. En caso de que se obtenga alguna fuente de financiación antes del inicio del estudio o durante su desarrollo, los investigadores informarán al comité directivo de RISEUP.

Estimación de gastos y justificación de los mismos:

Como se ha indicado previamente, el desarrollo del proyecto no precisa de recursos humanos ni materiales

Cuando se finalice el reclutamiento de pacientes, se analizarán los datos y se redactará un primer manuscrito dirigido a responder al objetivo principal. El manuscrito se remitirá a una revista internacional, del mayor impacto posible. Idealmente, una revista del área de pediatría de primer decil o primer cuartil.

Aunque los investigadores hablan, leen y escriben en inglés, para que un artículo científico sea aceptado en una de estas revistas se necesita habitualmente la corrección del idioma inglés por un/a nativo/a. El coste de una corrección profesional se estima en unos 1.500 euros.

Siguiendo las recomendaciones europeas de diseminación de resultados, sería preferible publicar en una revista Open Access, lo cual puede implicar un coste de hasta 4.000 euros.

La difusión de los resultados se llevará a cabo en congresos nacionales e internacionales, así como en reuniones científicas. Siempre que las normas lo permitan, se tratará de presentar como comunicación oral en los congresos anuales con más asistencia y calidad científica. Se prevé presentarlo en el Reunión Anual de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (Reunión SEUP), en el Congreso de la Sociedad Europea de Medicina de Urgencias (EUSEM Congress) y en la Reunión Anual de las Sociedades Americanas de Pediatría (PAS Meeting). Se prevé que al menos uno de los investigadores presente los resultados en cada uno de estos congresos. En la tabla siguiente, se incluyen únicamente los gastos necesarios para su presentación en uno de estos congresos internacionales.

A) Adquisición de bienes y contratación de servicios (Bienes inventariables, material fungible y gastos complementarios)	
Traducción inglés artículos científicos	1.500
Publicación Open ACCESS	4.000
Subtotal Gastos Bienes y Servicios:	5.500
B) Gastos de Viajes	
Inscripción, transporte y alojamiento	3.000
Subtotal Gastos Viajes:	3.000

Total: 8.500

11. DIFUSIÓN

Como se ha indicado en el apartado previo, los resultados obtenidos en este estudio se presentarán en reuniones nacionales e internacionales propias de Urgencias de Pediatría y en un artículo publicado en una revista internacional indexada de al menos primer cuartil. Se han indicado también los gastos estimados para dichas acciones.

La publicación del primer manuscrito será redactada por el investigador coordinador del estudio. Los demás investigadores principales figurarán como autores. Si las normas de publicación de la revista lo permiten, se incluirá a continuación el nombre de un grupo de trabajo específicamente creado para este estudio, indicándose en el cuerpo del artículo los componentes del mismo. Dicho grupo incluirá a una persona por cada centro participante. Por último, se indicará a continuación a la Red de investigación de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (RISeUP-SPERG).

Se seguirán las mismas normas de autoría para las comunicaciones presentadas en congresos y reuniones científicas.

El resto de las publicaciones que se generen dirigidas a analizar alguno de los objetivos secundarios planteados podrán ser elaboradas por cualquiera de los investigadores principales o por cualquiera de los investigadores colaboradores de los centros participantes, a iniciativa de estos y tras aprobación de todo el equipo de investigación. El primer autor será en esos casos el investigador que redacte el manuscrito, figurando a continuación como autores el resto de los investigadores principales, el grupo de trabajo y la Red RISeUP.

Además de difundir los resultados en reuniones científicas nacionales e internacionales, los investigadores de este estudio valorarán, conjuntamente con la Junta Directiva de la SEUP, su difusión a la sociedad a través de los medios que se estimen oportunos.

12. Presentación al COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN del centro donde se vaya a realizar el proyecto.

El estudio está pendiente de presentación al Comité Ético del centro hospitalario coordinador del estudio. El estudio no podrá iniciarse hasta que se haya obtenido la preceptiva autorización de dicho Comité Ético. En caso de no obtener aprobación, los investigadores se comprometen a retirar el estudio y renunciar a la cantidad económica que pudiera corresponderle por parte de la red de Investigación.

Se garantiza el cumplimiento de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos (Reglamento General de Protección de Datos), máxime en lo que concierne al envío y manejo de datos a terceros, por lo que no se utilizará ni hará público ningún dato que pueda identificar a los pacientes

Los pacientes y sus familiares podrán ejercer sus derechos ARCO, de acceso, cancelación, rectificación y oposición a los datos recogidos en el estudio con lo previsto en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 (RGPD), comunicándoselo al médico responsable del estudio en el centro que le ha atendido.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Paganini H, Santolaya ME. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev Chil Infect* 2011; 28 (Supl 1):10-38.
2. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, et al. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009 Sep;31(9):623-9.
3. Agyeman P, Kontry U, Nadal D, et al. A prospective multicenter study of microbiologically defined infections in pediatric cancer patients with fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Sep;33(9):e219-25.
4. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009 Jul 1;49(1):1-45.
5. CDC/NHSH Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-central line-associated Bloodstream Infection). Centers for Disease Control and Prevention, and the National Healthcare Safety Network. 2021. Disponible en: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc_clabscurrent.pdf. Último acceso: 1 de noviembre de 2021.
6. Kristinsdottir I, Haraldsson A, Gudlaugsson O, et al. Low Risk of Central Line-associated Bloodstream Infections in Pediatric Hematology/Oncology Patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Sep 1;40(9):827-831.
7. Gorfinkel L, Hansen CE, Teng W, et al. Clinical decision rule for obtaining peripheral blood cultures in febrile oncology patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;e29519.
8. 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 Feb 15;52(4):e56-93.
9. Rosa RG, Goldani LZ. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Jul;58(7):3799-803.
10. Castagnola E, Fontana V, Caviglia et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2007 Nov 15;45(10):1296-304.
11. Palazzi D. The use of antimicrobial agents in children with fever during chemotherapy-induced neutropenia. The importance of risk stratification. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013 Aug;30(5):403-15.
12. Paolino J, Mariani J, Lucas A. Outcomes of a clinical pathway for primary outpatient management of pediatric patients with low-risk febrile neutropenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Jul;66(7):e27679.
13. 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 Mar;18(5):1012-9.
14. 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 Jul 15;19(14):3415-21.
15. Ammann RA, Hirt A, Lüthy AR, et al. Identification of children presenting with fever in chemotherapy-induced neutropenia at low risk for severe bacterial infection. *Med Pediatr Oncol*. 2003 Nov;41(5):436-43.
16. 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 Jul;30(7):e114-9.
17. Doganis D, Asmar B, Yankelevich M. Predictive Factors for Blood Stream Infections in Children with Cancer. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013 Aug;30(5):403-15.
18. 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 Jun;35(18):2082-94.
19. Phillips RS, Sung L, Amman RA, et al. Predicting microbiologically defined infection in febrile neutropenic episodes in children: global individual participant data multivariable meta-analysis. *Br J Cancer*. 2016 Mar;114:623-30.

20. Phillips B, Morgan JE, Haeusler GM, Riley RD; PICNICC Collaborative. Individual participant data validation of the PICNICC prediction model for febrile neutropenia. *Arch Dis Child*. 2020 May;105(5):439-45.
21. Kelly MJ, Vivier PM, Panken TM, et al. Bacteremia in febrile nonneutropenic pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Jan;54(1):83-7.
22. Esbenshade AJ, Di Pentima MC, Zhao Z. Development and validation of a prediction model for diagnosing blood stream infections in febrile, non-neutropenic children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Feb;62(2):262-8.
23. Moskalewicz RL, Isenalumhe LL, Luu C, et al. Bacteremia in nonneutropenic pediatric oncology patients with central venous catheters in the ED. *Am J Emerg Med*. 2017 Jan;35(1):20-24.
24. Esbenshade AJ, Zhao Z, Aftandilian C, et al. Multisite external validation of a risk prediction model for the diagnosis of blood stream infections in febrile pediatric oncology patients without severe neutropenia. *Cancer*. 2017 Oct;123(19):3781-90.
25. Allaway Z, Phillips RS, Thursky KA, et al. Nonneutropenic fever in children with cancer: A scoping review of management and outcome. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Jun;66(6):e27634.
26. Delebarre M, Gonzales F, Behal H, et al, Decision-tree derivation and external validation of a new clinical decision rule (DISCERN-FN) to predict the risk of severe infection during febrile neutropenia in children treated for cancer. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Dec 3;S2352-4642(21)00337-0. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00337-0. Online ahead of print.