

**CARACTERIZACION CLINICA Y EPIDEMIOLOGICA DE LOS  
PACIENTES PEDIATRICOS ONCOLOGICOS  
CON NEUTROPENIA FEBRIL**

**HUGO MANUEL VIZCAINO GARCIA**

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA  
POSGRADO DE PEDIATRIA  
CARTAGENA, COLOMBIA  
2014**

**CARACTERIZACION CLINICA Y EPIDEMIOLOGICA DE LOS  
PACIENTES PEDIATRICOS ONCOLOGICOS  
CON NEUTROPENIA FEBRIL**

**HUGO MANUEL VIZCAINO GARCIA**

**ASESORES**

**HERNANDO PINZON  
PEDIATRA -INFECTOLOGO  
ISMAEL YEPEZ BARRETO  
MD.M.Sc SALUD PÚBLICA**

**Nota de aceptación**

---

---

---

---

---

**Nombre y firma del  
Presidente del jurado**

---

**Nombre y firma del Jurado**

---

**Nombre y firma del Jurado**

---

**Nombre y firma del Jefe de  
la Unidad Académica**

**Cartagena, 30 Septiembre de 2014**

## **AGRADECIMIENTOS:**

**Dra Heidy Marsiglia : Gracias a su conocimiento y dominio del tema fue de apoyo y colaboración en el diseño del estudio.**

**Dr Nelson Muñoz : Su participación como jefe de la sala de hospitalizados de los pacientes oncológicos del HINFP, facilito la implementación del proyecto**

**Dr Cesar Muñoz : Sus conocimientos epidemiológicos, permitieron darle la dirección adecuada y sobre todo en el análisis estadístico de los datos**

**Lic. Claudia Flórez: Por ser una de las pioneras en creer en el trabajo de investigación, apporto información histórica y estadística valiosa de los últimos años de los pacientes oncológicos, pilares fundamentales para el inicio del proyecto**

**Al personal asistencial del convenio de investigación docente Hospital infantil Napoleón Franco Pareja / Departamento de Pediatría Universidad de Cartagena, por permitir la realización del estudio.**

**A todos mis docentes del posgrado de pediatría y a todos los de la universidad de Cartagena de los cursos de investigación médica continuada, por darnos las herramientas básicas para terminar finalmente en este proyecto.**

**CONFLICTO DE INTERESES: No tenemos ningún conflicto ni interes comercial especial en la elaboración de este proyecto**

**FINANCIACIÓN: Recursos propios**

Estudio Descriptivo Analítico

## Caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes pediátricos oncológicos con Neutropenia Febril

### Clinical and epidemiological characterization of the paediatric patients oncológicos with Febrile Neutropenia

Pinzón Hernando,<sup>1,2,3</sup>, Vizcaino Hugo,<sup>1,2</sup> Ismael Yépez<sup>4</sup>, Muñoz Cesar.<sup>1</sup>

(1) Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja

(2) Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.

(3) Grupo de Infectología Pediátrica, Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja.

(4) Asesor posgrado Departamento de Investigaciones Universidad de Cartagena

**Lugar donde se llevó acabo el trabajo:** Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja

#### RESUMEN

**Introducción:** Las infecciones en niños con cáncer son una de las principales causas de morbimortalidad en este grupo de pacientes. En las últimas dos décadas, se han diseñado escalas para categorizar el riesgo de Infección Bacteriana Invasiva (IBI) en pacientes que consultan por neutropenia febril desde su ingreso. En Cartagena de Indias no existe una caracterización epidemiológica y clínica de estos individuos que consulta por neutropenia febril, y aún menos una evaluación del riesgo de IBI en ellos al consultar a urgencias.

**Objetivos:** Caracterizar los episodios de neutropenias febriles en niños del Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja (HINFP) y evaluar el desempeño del modelo predictivo de IBI por Santolaya.

**Métodos:** Fueron seleccionados niños con cáncer que consultaban al servicio de urgencias del HINFP con neutropenia febril. Los datos fueron obtenidos a partir de las historias clínicas y fueron comparados entre los grupos con y sin IBI. La asociación entre alguna con la presencia de IBI se realizó mediante regresión logística. Además, se determinaron las características operativas del modelo de Santolaya para predecir IBI.

**Resultados:** Fueron registrados 61 episodios, en 35 individuos, de los cuales 21 presentaron IBI. La recaída tumoral [OR 6,16 (1,39-27,24),  $p=0,016$ ], la temperatura al ingreso [OR 0,45 (0,23-0,85),  $p=0,015$ ], los hemoglobina menor a 9 gr/dL [OR 4,8 (1,5-15,33),  $p=0,008$ ], los niveles de leucocitos [OR 0,49 (0,27-0,89),  $p=0,09$ ], la neutropenia severa [OR 8,82 (2,46-31,5),  $p=0,001$ ] y la trombocitopenia [OR 3,38 (1,08-10,5),  $p=0,035$ ] se asociaron con la presencia de IBI. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del modelo predictivo de Santolaya fueron 66%, 60%, 53% y 77,4%, respectivamente.

**Conclusiones:** Las recaídas tumorales y la trombocitopenia se confirman como factores de riesgo para IBI en este estudio. El modelo predictivo de Santolaya tuvo una regular

eficiencia para predecir IBI. La hemoglobina podría ser un factor predictor de IBI en nuestra población.

**Palabras claves:** Neutropenia febril, niño, infección, neoplasias.

## SUMMARY.

**Introduction:** Infections in children with cancer are one of the principal causes of morbidity and mortality in this group of patients. In last two decades, it has been designed scales to categorize risk of Invasive Bacterial Infection (IBI) in patients consulting for febrile neutropenia from their income to Emergency Room (ER). In *Cartagena de Indias* there is not an epidemiologic and clinic characterization of these subjects and even less, a risk assessment for IBI when they visit ER.

**Objective:** Characterize febrile neutropenia episodes in children from *Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja* (HINPF) and evaluate the performance of Santolaya predictive model for IBI.

**Methods:** Children with cancer that consulted ER in HINPF with febrile neutropenia were selected. Data was collected from medical history and were compared between groups with and without IBI. Association between one of any variable was accomplished through logistic regression. Also, Santolaya operative characteristics model to predict IBI were determined.

**Results:** 66 subjects, 49 cases and 17 controls, were selected. Tumor relapse [OR 6,16 (1,39-27,24),  $p=0,016$ ], income temperature [OR 0,45 (0,23-0,85),  $p=0,015$ ], hemoglobin  $<9$  gr/dL [OR 4,8 (1,5-15,33),  $p=0,008$ ], leukocyte level [OR 0,49 (0,27-0,89),  $p=0,09$ ], severe neutropenia [OR 8,82 (2,46-31,5),  $p=0,001$ ] y thrombocytopenia [OR 3,38 (1,08-10,5),  $p=0,035$ ] were associated with IBI. Sensitivity, Specificity, Positive Predictive Value and Negative Predictive Value for Santolaya IBI predictive model 66%, 60%, 53% y 77,4%, respectively.

**Conclusions:** Tumor relapse and thrombocytopenia were confirmed as risk factors for IBI in this study. Santolaya IBI predictive model had a regular efficiency. Hemoglobin could be a predictive factor in our population.

**KEY WORDS:** Febrile neutropenia, Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia, Neoplasms/complications, Neutropenia/chemically induced.

## Introducción

Las infecciones son una de las causas principales de morbilidad y mortalidad en los pacientes con cáncer (1). La fiebre puede ser la primera manifestación de una infección que amenaza la vida, particularmente durante períodos de neutropenia. Los episodios

febriles ocurren en aproximadamente un tercio de los episodios de neutropenia en niños que reciben quimioterapia o después de un trasplante de células hematopoyéticas (2). En Colombia, la neutropenia febril es una de las causas principales de ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en pacientes oncológicos (3).

La tasa de infecciones documentadas, en episodios febriles de niños que reciben quimioterapia, está entre el 10% al 40%(2, 4-6). La bacteriemia es la forma más común de infección (2, 7). En el resto de episodios no se establece evidencia clínica o microbiológica. Los reportes de varios hospitales colombianos señalan estadísticas similares (8-11) a la literatura internacional.

Uno de los más grandes avances en el campo de la oncología, durante los años '70, fue la reducción marcada de la morbilidad y mortalidad relacionada con infecciones mediante el uso empírico de antibióticos de amplio espectro (12, 13). Los estudios subsecuentes identificaron factores asociados con un mayor riesgo de infección bacteriana y facilitaron un enfoque más específico a la terapia empírica.

La categorización y/o estratificación del riesgo de infección en niños con fiebre que reciben quimioterapia se establece de acuerdo a los síntomas y signos que presenta, los recuentos de células, el tipo de cáncer, el tipo de terapia y la duración anticipada de la neutropenia, al igual que las comorbilidades médicas (14, 15). En las últimas décadas ha surgido una evidencia importante que muestra un grupo de pacientes de bajo riesgo que puede ser tratado de manera domiciliaria con antibióticos orales (16). Varios autores han diseñado reglas de decisión clínica para identificar a este grupo de manera sencilla sin comprometer el cuidado del paciente. Al menos 16 de estas reglas se han reportado; un metanálisis (16) encontró que solo una (17) ha sido evaluada en varias bases de datos.

El Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja (HINFP) es un centro de referencia para pacientes pediátricos oncológicos en el departamento de Bolívar, Colombia. La epidemiología, las variables clínicas y los microorganismos pueden variar entre poblaciones, sumado a las intervenciones y protocolos establecidos que agregan aún más variabilidad, por lo cual es necesario conocer estos factores en cada uno de los centros donde este tipo de pacientes son atendidos. En Cartagena de Indias, y en la Costa Caribe colombiana en general, se desconoce esta información la cual sería muy útil para definir mejores conductas diagnósticas y terapéuticas institucionales. Por otro lado, no existe evidencia en Colombia que reporte dichas características, en los niños con neutropenia febril inducida por quimioterapia, de acuerdo al estado y riesgo (alto o bajo) de infección bacteriana

En este trabajo se realiza una caracterización de los episodios de neutropenias febriles en niños del HINFP, además de un reconocimiento retrospectivo del tipo de riesgo de infección con sus desenlaces.

## **Metodología**

### *Diseño de estudio y población*

El presente fue un estudio de tipo retrospectivo descriptivo y analítico. Los sujetos seleccionados fueron individuos entre 0 y 17 años, con diagnóstico de cáncer documentado por patología, que fueron hospitalizados en el HINFP y que durante el ingreso u observación (primeras 24 horas después del ingreso) presentaron fiebre (temperatura oral o axilar mayor a 38.3°C, o mayor a 38°C durante dos horas) y neutropenia (CAN menor a 1.000 células/uL), de acuerdo a las guías de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) (4) y NICE (National Institute for health and Care Experience) (18). El período de estudio estuvo comprendido entre febrero de 2013 y febrero de 2014.

Fueron excluidos aquellos individuos que no se encontraban en tratamiento antineoplásico o que tenían otra causa no oncológica de neutropenia febril como aplasia medular, deficiencia de vitamina B-12 y neutropenia congénita.

### *Recolección de la información*

La búsqueda de los pacientes se realizó mediante el diagnóstico de ingreso y/o relacionados del servicio de urgencias o de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), seleccionando primero todos los códigos CIE-10 que incluían algún tipo de neoplasias. Posteriormente se revisaron las historias clínicas y aquellos individuos que hayan cumplido con los criterios de inclusión fueron seleccionados. La clasificación del riesgo de infección grave fue determinada de acuerdo a los criterios de Santolaya y cols (19), ya que son los únicos que han sido validados en población pediátrica. Todo lo anterior se realizó con autorización del Centro de Investigación y Docencia y Comité de Ética del HINFP.

### *Definición de variables.*

La Infección Bacteriana Invasiva (IBI), de acuerdo a Santolaya y cols (19), se define como la presencia de un hemocultivo positivo para cualquier microorganismo, a excepción de los *Staphylococcus* coagulasa negativos que se necesitan dos hemocultivos, a esta definición también se agrega el crecimiento bacteriano en algún sitio estéril. Una 'IBI probable' es la ausencia de aislamiento microbiológico y hallazgos clínicos y paraclínicos sugestivos de sepsis o compromiso orgánicos con inestabilidad hemodinámica. La sepsis se define como un cuadro de posible infección más signos de hipoxemia, aumento del lactato sérico, oliguria, o cambios en el estado mental. La inestabilidad hemodinámica se establece como presión arterial por debajo del percentil cinco para la edad por más de tres segundos.

Durante la ejecución de este trabajo no se recolectaron las variables para utilizar las definiciones estrictas de sepsis e inestabilidad hemodinámica propuestas por Santolaya y cols(28). Sin embargo se encuentra consignados los diagnósticos relacionados, entre

ellos el de sepsis realizado durante algún momento de la estancia hospitalaria; de igual forma se consignó si el paciente fue trasladado a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) lo que denota la presencia de inestabilidad hemodinámica. Para poder establecer la variable 'IBI probable', se utilizó como definición de 'sepsis' que tuviese dicho diagnóstico como principal o relacionado y de inestabilidad hemodinámica que haya sido trasladado a UCI, durante la hospitalización del episodio de neutropenia febril correspondiente. Con el objetivo de aumentar el tamaño de la muestra de los sujetos con neutropenia febril y hallazgos clínicos de IBI al ingreso y compararlos con los individuos que no parecen tenerla, se sumaron los casos de IBI e IBI probable y se incluyeron en una variable que de ahora en adelante se llamará 'IBI'.

El estado nutricional inadecuado se definió como estar por fuera de rango de una desviación estándar entre -1 a +1 en las curvas de crecimiento de Talla para la edad (para individuos entre dos a cinco años) o Índice de Masa Corporal (sujetos mayores de cinco años). La leucopenia se definió como un conteo menor a 4.500 leucocitos/mL. La neutropenia se clasificó como *leve* si el CAN era entre 500 a 1000 neutrófilos/mL, *moderada* si estaba entre 100 a 499 neutrófilos/mL y *severa* si era menor a 100 neutrófilos/mL. La anemia se definió como una Hemoglobina menor a 11 gr/dL. La fiebre alta se consideró como una temperatura axilar mayor a 39°C.

#### *Análisis estadístico*

Las variables cualitativas se describen en términos de proporciones y porcentajes. Las variables cuantitativas como medias y desviación estándar (DE) e intervalos de confianza al 95% (IC95%). Las comparaciones entre los grupos con IBI y sin IBI, o de Alto y Bajo riesgo para IBI, se llevaron a cabo mediante pruebas de t de student (media, IC95%) y U de Mann-Whitney (Mediana, Rango Intercuartílico RI) para variables cuantitativas, y  $\chi^2$  o test exacto de Fisher para variables cualitativas. Para evaluar la asociación de alguna de las variables con IBI se llevó a cabo un modelo de regresión logística, la medida de asociación fue el Odds Ratio (OR) e IC95%. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 20 para realizar estos análisis.

## **Resultados**

### *Características demográficas, clínicas y paraclínicas*

Se identificaron 64 episodios de neutropenia febril, que corresponden a 35 individuos que ingresaron al servicio de urgencias y/o UCI del HINPF con un diagnóstico principal y/o relacionado de alguna neoplasia. Sin embargo 3 de ellos fueron excluidos ya que sus historias clínicas estaban incompletas. De esta manera fueron incluidos 61 episodios que se presentaron en 32 individuos, de los cuales 17 (46,9%) presentaron más de 1 episodio de neutropenia febril durante el año de estudio y fueron atendidos en el HINFP (Tabla 1).

Del total de episodios de neutropenia febril, 38 (61,3%) fueron en hombres, con una proporción de 19/32 (59,4%) cuando se tiene en cuenta sólo los individuos incluidos. El rango de edad fue de los 2 a los 17 años, con un edad promedio de 8,14 años (DE, 4,5 años). La edad más frecuente en la que se presentaron los episodios fue a los 3 años con 13 (21,3%) episodios, lo cual se debió en parte porque dos individuos de dicha edad presentaron 5 y 4 episodios de neutropenia febril. La distribución de edades en los 32 individuos fue similar. La mitad de la población provenía de la ciudad de Cartagena de Indias, el resto de diferentes municipios rurales de los departamentos de Bolívar (en su mayoría), Sucre y Magdalena. Estos y otros detalles pueden observarse en la Tabla 1.

El indicador nutricional utilizado en los menores de 5 años fue el de Talla para la Edad y el Índice de Masa Corporal (IMC) para la Edad en los mayores, según los estándares de Organización Mundial de la Salud OMS. En el caso de los menores de cinco años, 5 (8,1%) se encontraban en desnutrición aguda severa y en la misma proporción en riesgo de peso bajo para la edad. En los mayores de cinco años, 16 (26,2%) se encontraban en delgadez y 7 (11,4%) en riesgo de delgadez (Tabla 2). Es decir más de la mitad (54,1%) de los individuos en durante los episodios estaban por debajo del estado nutricional adecuado para su edad (Tabla 1). En 4 (6,5%) de los episodios, los individuos estaban en sobrepeso u obesidad.

El mayor número de episodios de neutropenia febril fue en individuos con neoplasias hematológicas con 36 (58,1%), siendo la Leucemia Linfoblástica Aguda la más frecuente en 11 (18%) de los episodios, seguido de los Linfomas de Burkitt y Hopkins con 7 (11,5%) cada uno (tabla). Entre los tumores sólidos el rabdomiosarcoma y el osteosarcoma fueron los más frecuentes con 8 (13,1%) y 5 (8,2) eventos, respectivamente (tabla). La descripción detallada de todos los episodios se encuentra en la Tabla 3. En 10 (16,1%) episodios, los individuos se encontraban en una recaída tumoral.

En general los pacientes tenían 8 días (8, RI 5-14 días) desde la última sesión de quimioterapia. Por otro lado, los individuos tenían en su mayoría 1 día con fiebre (1, RI 1-3 días). Al ingreso, 52 (85,2%) sujetos presentaron febrícula o fiebre (Mediana Temperatura 38,5 °C, IQR, 38-39 °C). En casi todos los episodios registrados no se evidenció hipotensión para la edad (Presión Arterial Media PAM 136,3, RI 130-146,2), solo un caso ingresó al HINFP en shock séptico. En solo 17 de los episodios se consignó explícitamente el uso o no, previo al ingreso, del Factor Estimulante de Colonias Granulocíticas (G-CSF), y a solo a un (1,6) individuo se le administró.

Con respecto a los paraclínicos de ingreso, sólo en dos (3,2%) episodios los niveles de Proteína C Reactiva (PCR) fueron menores a 3 mg/L. En el resto de episodios (a excepción de 8 donde no pudo ser registrada el valor al ingreso) la PCR estaba por encima de dicho rango, y en 23 (37,7%) fue mayor a 90 mg/L. En más del 70% de los episodios los sujetos ingresaron con anemia (8,9 gr/dL, DE 0,27 gr/dL), y en más del 90% con leucopenia (1.000 células/mL, RI 400-2,350 células/mL). En 31 (50,8%) episodios la neutropenia fue severa (100/uL, RI 36,5-469,5).

Los focos infecciosos fueron identificados en 37 (60,6%) de los episodios. El sistema más afectado fue el respiratorio con 17 (27,9%) episodios (en su mayoría Neumonía Adquiridas en la Comunidad), seguido del Gastro-Intestinal con 11 (18%) (en su mayoría mucositis). Otras causas de fiebre identificadas fueron infecciones de tejidos blandos, asociadas al catéter y de vías urinarias (Tabla 4). Se lograron aislar gérmenes en 5 (8,2%) de los episodios, siendo el *Staphylococcus Aureus Meticilino-Resistente* (SAMR) el más frecuente con dos aislamientos (Tabla 5). En un hemocultivo de un de catéter fue aislado un *S. epidermidis* productor de betalactamasa, sin embargo el segundo cultivo fue negativo motivo por lo cual fue considerado contaminación. Ningún urocultivo o coprocultivo resultó positivo para algún microorganismo.

El régimen de antibiótico utilizado al ingreso fue mayormente Cefepime en monoterapia en 41 (67,2%) de los casos. En 7 (11,5%) y 4 (6,6%) de los eventos de neutropenia febril se agregó terapia antifúngica y antiviral (Tabla 6). La mediana de hospitalización fue de 6 días (6, RI 4-7,5 días), con un rango entre 1 a 20 días. En el 80% de los episodios la fiebre desapareció en el tercer día de hospitalización (1 día, IQR, 1-3 días). La neutropenia y la trombocitopenia desaparecieron en promedio al quinto día de hospitalización aproximadamente (5, RI 4-7 días; 4,71, DE 0,4 días, respectivamente). Fue necesario transfundir con Glóbulos Rojos Empacados (GRE) y Plasma Fresco Congelado (PFC) en 23 (37,7%) y 26 (42,6%) episodios.

### *Factores asociados a IBI*

De acuerdo a las definiciones descritas en la metodología, 5 (8,2%) episodios se pueden clasificar como IBI y 16 (20,2%) como IBI probable. De esta manera, en 21 (28,4%) episodios se consideró la presencia de 'IBI'. Las recaídas tumorales ( $p=0,01$ ), la anemia ( $p=0,01$ ), la neutropenia severa ( $p=0,003$ ) y la trombocitopenia menor a 50.000 plaquetas/mL ( $p=0,032$ ) fueron más frecuentes en los individuos con IBI. La temperatura reportada al ingreso fue significativamente mayor en los sujetos sin IBI [38,5 °C (IQR 38-39 vs. 38 (IQR 37-39),  $p=0,022$ ] (Tabla 7).

Con el fin de evaluar la asociación entre algunas características registradas durante los episodios con la presencia de IBI, se realizaron modelos de regresión logística. En un análisis no ajustado, la recaída tumoral [OR 6,16 (1,39-27,24),  $p=0,016$ ], la temperatura al ingreso [OR 0,45 (0,23-0,85),  $p=0,015$ ], los niveles de hemoglobina menor a 9 gr/dL [OR 4,8 (1,5-15,33),  $p=0,008$ ], los niveles de leucocitos [OR 0,49 (0,27-0,89),  $p=0,09$ ], el CAN menor a 100 neutrófilos/mL [OR 8,82 (2,46-31,5),  $p=0,001$ ] y la trombocitopenia menor a 50.000 plaquetas/mL [OR 3,38 (1,08-10,5),  $p=0,035$ ] se asociaron con la presencia de IBI en los episodios de neutropenia febril en pacientes pediátricos con alguna neoplasia (Tabla 8). Al ajustar por edad, sexo, el estado nutricional, el diagnóstico de neoplasia hematológica y que el episodio fuera una recaída tumoral, dichas asociaciones se mantuvieron excepto la trombocitopenia.

### *Desempeño del modelo de Santolaya para predecir IBI*

Los episodios de neutropenia febril fueron clasificados de 'Alto' y de 'Bajo' riesgo para IBI de acuerdo a los criterios reportados previamente por Santolaya (19). La definición de IBI e IBI probable, de acuerdo a este estudio, se presentó en 14 de 30 episodios de neutropenia febril clasificados como de Alto riesgo. Por otro lado, esta misma definición se presentó en 7 de 31 episodios de neutropenia febril clasificados como de Bajo riesgo (Tabla 9). La sensibilidad, especificidad, VPP, VPN de este modelo fueron 66%, 60%, 53% y 77,4%, respectivamente. Al comparar características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas consignadas durante los episodios de neutropenia febril, no se encontraron diferencias significativas excepto que en los episodios de Alto riesgo la frecuencia de neutropenia severa era significativamente mayor que en los de Bajo riesgo (63,3% vs. 35,5%, respectivamente,  $p=0.03$ ) (Tabla 10). En la tabla 11 se describe la frecuencia de los criterios de Santolaya en los episodios de acuerdo al riesgo de IBI.

### **Discusión**

El presente trabajo es el primero en Colombia, en nuestro conocimiento, que estudia la relación entre variables sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de niños con cáncer que ingresan por neutropenia febril con la presencia de IBI y la capacidad de los criterios de Santolaya para predecir dicha condición.

Con respecto a las características de la población de estudio, es llamativa la cantidad de episodios de neutropenia febril por individuo ya que casi la mitad de estos presentaron más de dos episodios durante el año de recolección de datos. En otras series descritas en nuestro país esta cantidad no supera los dos episodios por individuo (10, 11, 20), lo cual hace pertinente identificar y evaluar qué condiciones presentan nuestra población para presentar múltiples hospitalizaciones por neutropenia febril y que intervenciones de prevención secundaria se pueden establecer (o no se están realizando apropiadamente) para evitar dichas estancias. Por otro lado, también es preocupante que los individuos en más del 60% de los episodios se encontraban en un estado nutricional inadecuado de acuerdo a sus parámetros antropométricos, lo que podría influir en el pronóstico de estos individuos no solo en su recuperación de la neutropenia febril, sino también en su enfermedad oncológica de base (21). Congruente con lo anterior, en más del 70% de los episodios los sujetos presentaron anemia que podría ser un reflejo de su estado nutricional, sin embargo al comparar los niveles de hemoglobina al ingreso entre los individuos que tenían un estado nutricional adecuado y los que no lo tenían no se encontró diferencia significativa (8,9 gr/dL, DE 2,01gr/dL vs. 9,02 gr/dL, DE 2,28 gr/dL, respectivamente) (datos no mostrados en Resultados). No obstante, consideramos que la vigilancia y el mejoramiento del estado nutricional durante el tratamiento antineoplásico son necesarios en este grupo de pacientes ya que, como se mencionará más adelante, la anemia durante la neutropenia febril estuvo relacionada con la presencia de IBI y podría ser un factor de gravedad en nuestra población.

Como se esperaba, y como se ha reportado previamente (8-11), las neoplasias hematológicas fueron las mayormente asociadas a los episodios de neutropenia febril. En más del 60% de los episodios se obtuvo evidencia clínica del foco infeccioso, y en aproximadamente el 10% de los episodios se aisló un germen asociado, todos correspondieron a hemocultivos. Se han reportado tasas del 10% al 40% de aislamientos de microorganismos en estos episodios (4-6); este aspecto es fundamental para dirigir la terapia antibiótica (se obtuvieron dos aislamientos de SAMR) y conocer mejor la epidemiología de los eventos infecciosos en este grupo de pacientes, por lo cual estos hallazgos denotan la necesidad de revisar el protocolo institucional del HINFP, evaluar su aplicación y mejorar su ejecución cuando un individuo con neutropenia febril es ingresado.

Una dificultad importante fue la definición de IBI, como se explica en la sección de métodos. Debido a los pocos aislamientos se decidió sumar los casos de IBI e IBI probable. Consideramos que el hecho de tener diagnóstico de shock séptico y/o de haber sido trasladado a UCI en nuestra base de datos, abarca a los pacientes que tienen una respuesta inflamatoria sistémica como consecuencia de la infección bacteriana y es compatible con las definiciones originales de Santolaya y *cols* (17). Las recaídas tumorales y la trombocitopenia menor a 50.000 células/campo se asociaron con la presencia de IBI en nuestro estudio, como se reportó en el estudio de Santolaya y *cols* (17). Lo anterior muestra que aparentemente los criterios de IBI utilizados en este estudio diferencian adecuadamente quienes tienen IBI y quienes no, de manera similar a la definición original de Santolaya.

Otros factores previamente reportados como de riesgo por el mismo autor, como la PCR mayor a 90 mg/L y un intervalo menor de 7 días entre la última sesión de quimioterapia y el ingreso hospitalario por neutropenia febril, no se encontraron asociados a IBI en nuestra población. Probablemente con una muestra más grande podrían observarse dichas asociaciones con un poder estadístico mayor. Por su parte, no se pudo evaluar si la hipotensión arterial al ingreso estaba asociada a IBI ya que solo un individuo la presentó.

Como se esperaba, el CAN menor a 100 células/mL y el recuento de leucocitos se asociaron con presencia de IBI. Previamente se ha demostrado que en individuos con neutropenia febril oncológica la probabilidad de infección bacteriana es mayor a medida que el CAN disminuye (2, 12). La temperatura durante los episodios al ingreso fue significativamente mayor en los individuos que no tenían IBI, sin embargo al evaluar la frecuencia y la asociación de fiebre (temperatura mayor a 38,3°C) con IBI no fueron significativas, lo cual apunta a que la asociación de la temperatura (como variable cuantitativa) haya sido incidental.

Una hemoglobina menor a 9 gr/dL se encontró asociada con IBI, lo que indica que en los sujetos pediátricos con neoplasias que sufren neutropenia febril, este podría ser un factor predictivo de severidad en nuestra población. Como se mencionó anteriormente, la tasa de desnutrición fue alta en nuestro estudio, lo que es particularmente relevante en los países en vías de desarrollo (22). De otra forma, la hemoglobina al estar disminuida

predispone a trastornos de la oxigenación y por lo tanto a un mayor daño tisular, respuesta inflamatoria y falla orgánica (23), las cuales determinan un síndrome de sepsis e inestabilidad hemodinámica con el consiguiente traslado a UCI, motivos por los cuales se pudo haber dado dicha asociación. De otra forma, el glóbulo rojo también participa en la respuesta inmune a bacterias a través de la eliminación de complejos inmunes a través del complemento (24), lo cual es fundamental en el control de la inflamación sistémica durante la sepsis. La quimioterapia afecta la función de la médula ósea y disminuye las poblaciones celulares que allí se originan, como los glóbulos rojos. La asociación de la anemia con IBI puede ser el reflejo de dicha disminución. Desafortunadamente solo se pudo registrar el conteo de glóbulos rojos en cinco episodios lo que no hizo posible evaluar esta hipótesis de manera indirecta. De esta manera, se hace necesario un estudio en nuestra población que valide estas asociaciones de manera prospectiva, y evalúe el papel del estado nutricional, marcadores nutricionales e inmunológicos de laboratorio, en el desarrollo de infecciones bacterianas invasivas (y por lo tanto sepsis) en el paciente oncológico con neutropenia.

El modelo predictivo de IBI propuesto por Santolaya mostró un desempeño regular en nuestra población. Tres de los cinco criterios de dicho modelo no se encontraron asociados con IBI en este trabajo, por los motivos descritos anteriormente, lo cual ciertamente pudo disminuir su capacidad operativa. Sería pertinente incluir, en un nuevo estudio prospectivo, otras variables como los niveles de hemoglobina la cual estuvo fuertemente asociada a IBI. De esta manera, este trabajo provee algunas pautas en nuestro medio para iniciativas de investigación en el tema como: la caracterización de niños con cáncer que consultan por neutropenia febril en nuestro medio, las infecciones bacterianas invasivas en ellos y la validación de modelos predictivos de estas desde el ingreso con el fin de mejorar estrategias terapéuticas y preventivas en dicha población.

## **CONCLUSIONES**

Las recaídas tumorales y la trombocitopenia se confirman como factores de riesgo para IBI en este estudio. El modelo predictivo de Santolaya tuvo una regular eficiencia para predecir IBI. La hemoglobina podría ser un factor predictor de IBI en nuestra población.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Auletta JJ, O'Riordan MA, Nieder ML. Infections in children with cancer: a continued need for the comprehensive physical examination. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 1999 Nov-Dec;21(6):501-8. PubMed PMID: 10598661.
2. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Fioredda F, 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007 Nov 15;45(10):1296-304. PubMed PMID: 17968824.

3. Arias Andrade, MV. Caracterización de los pacientes atendidos en la Unidad de Cuidado Intensivo pediátrica del instituto, nacional de cancerología, bogotá colombia. 2014, Universidad Militar Nueva Granada.
4. Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, Chapman D, Heller G. The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. *Cancer*. 1996 Feb 15;77(4):791-8. PubMed PMID: 8616774.
5. Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, Kreissman SG, Breitfeld PB. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1996 Mar;14(3):919-24. PubMed PMID: 8622040.
6. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2009 Sep;31(9):623-9. PubMed PMID: 19644403. Pubmed Central PMCID: 2743072.
7. Wolff LJ AA, Altman AJ, Johnson FL. The management of fever. In: *Supportive care of children with, cancer: Current therapy and guidelines from the Children's Cancer Group AAE*, Johns Hopkins, University Press Bp.
8. Carolina Jaramillo Arango ICVM, María Adelaida Aristizábal Gil. Evaluación del desenlace y características clínicas de una serie de niños con neutropenia febril sin foco en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia, 2000-2005. *Iatreia*, vol. 21, núm. 4, diciembre, 2008, p. S30,.
9. Isabel C. Hurtado DPS, David A. Espinal, Carlos Garcés. Evolución clínica y de laboratorio de episodios de neutropenia febril en niños con cáncer, en un hospital de Colombia, período 2007-2009. *Rev Chilena Infectol* 2012; 29 (6): 672-676.
10. Rincón Fuerte, C. Caracterización de episodios de neutropenia febril en niños con cáncer en la Fundación Hospital de la Misericordia. 2013, Universidad Nacional de Colombia. <http://www.bdigital.unal.edu.co/11407/#sthash.eyrnl6WG.dpuf>.
11. Robayo CL. MS, Silva D. Caracterización epidemiológica de una población de pacientes pediátricos oncológicos con neutropenia febril del Hospital Militar Central en el periodo comprendido entre febrero de 2008 y febrero de

2013. 2013, Universidad Militar Nueva Granada <http://hdl.handle.net/10654/10770>.

12. Bodey GP, Whitecar JP, Jr., Middleman E, Rodriguez V. Carbenicillin therapy for pseudomonas infections. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1971 Oct 4;218(1):62-6. PubMed PMID: 4937796.
13. Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *The New England journal of medicine*. 1971 May 13;284(19):1061-5. PubMed PMID: 4994878.
14. 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. PubMed PMID: 22693615. Pubmed Central PMCID: 3365042.
15. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012 Dec 10;30(35):4427-38. PubMed PMID: 22987086.
16. Phillips B, Wade R, Stewart LA, Sutton AJ. Systematic review and meta-analysis of the discriminatory performance of risk prediction rules in febrile neutropaenic episodes in children and young people. *European journal of cancer*. 2010 Nov;46(16):2950-64. PubMed PMID: 20621468. Pubmed Central PMCID: 2981857.
17. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, Cofre J, Enriquez N, O'Ryan M, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001 Jul 15;19(14):3415-21. PubMed PMID: 11454890.
18. Bate J, Gibson F, Johnson E, Selwood K, Skinner R, Chisholm J, et al. Neutropenic sepsis: prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients (NICE Clinical Guideline CG151). *Archives of disease in childhood Education and practice edition*. 2013 Apr;98(2):73-5. PubMed PMID: 23492398.
19. Santolaya ME, Alvarez AM, Aviles CL, Becker A, Cofre J, Enriquez N, et al. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever, and neutropenia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2002 Sep 15;35(6):678-83. PubMed PMID: 12203164.

20. Londoño L, Villamizar N, Escobar M, Sánchez M, Aristizábal M, Saido J, et al. Episodios de neutropenia febril en niños con neoplasias malignas. *Infectio* 2003; 7: 137-146.
21. Loeffen EA1, Brinksma A, Miedema KG, de Bock GH, Tissing WJ. Clinical implications of malnutrition in childhood cancer patients-infections and mortality. *Support Care Cancer*. 2014 Jul 11. [Epub ahead of print]
22. Larrea C1, Freire W. Social inequality and child malnutrition in four Andean countries. *Rev Panam Salud Publica*. 2002 May-Jun;11(5-6):356-64.
23. Crawford JH1, Chacko BK, Patel RP. Regulation of vascular function by haemoglobin. *Biochem Soc Symp*. 2004;(71):135-42.
24. Melhorn MI1, Brodsky AS, Estanislau J, Khoory JA, Illigens B, Hamachi I, Kurishita Y, Fraser AD, Nicholson-Weller A, Dolmatova E, Duffy HS, Ghiran IC. CR1-mediated ATP release by human red blood cells promotes CR1 clustering and modulates the immune transfer process. *J Biol Chem*. 2013 Oct 25;288(43):31139-53. doi: 10.1074/jbc.M113.486035. Epub 2013 Sep 10.

## TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y paraclínicas de los individuos durante los episodios de neutropenia febril.

		Total 61 Episodios
<i>Características demográficas y antecedentes</i>		
Número de episodios por individuo en el año	1	17 (53,1%)
	2-3	10 (31,3%)
	4-5	7 (15,6%)
Edad		8,14 (DE 4,5)
	2-5 años	19 (31,1%)
	5-10 años	23 (37,8%)
	10-17 años	19 (21,1%)
Sexo masculino		30 (60,6%)
Procedencia urbana		30 (60,6%)
Estado nutricional inadecuado		38 (62,3%)
Neoplasia hematológica (vs. tumor sólido)		36 (59%)
Recaída tumoral		16 (16,3%)
<i>Ingreso (primeras 24 horas)</i>		
Días desde la última sesión de quimioterapia		8 (RI 5-14)
Días de fiebre al consultar		1 (RI 1-3)
PAM		136,33 (RI 130-146,17)
Hipotensión		1 (1,6%)
Temperatura (°C)		38,5 (RI 38-39)
Hemoglobina (gr/dL)		8,9 (DE 0,27)
Leucocitos (x 1.000)		1 (RI 0,4-2,35)
CAN (neutrófilos/mL)		100 (RI 36,5-469,5)
Clasificación neutropenia	Leve	13 (21,3%)
	Moderada	17 (27,9%)
	Severa	31 (50,8%)
Linfocitos (x 1.000)/mL		0,9 (RI 0,21-1,6)
Plaquetas (x1.000)/mL		42,5 (RI 14,2-138)
PCR (mg/dL)		85 (RI 32-111)
<i>Hospitalización</i>		
Foco infeccioso identificado		36 (59%)
Aislamiento germen		5 (8,2%)
Días de fiebre		1 (RI 1-3)
Días de neutropenia		5 (RI 4-7)
Días de trombocitopenia		4,71 (DE 0,4)
Días de hospitalización		6 (RI 4-7,5)
Transfusión de GRE		5 (8,2%)
Transfusión de Plaquetas		5 (8,2%)
Ingreso a UCI		18 (29,5%)

Tabla 2. Indicadores nutricionales en menores y mayores de cinco años.

<i>Talla para la edad (2-5 años)</i>	
Obesidad	2 (3,27%)
Sobrepeso	0
Peso adecuado para la edad	7 (11,47%)
Riesgo de peso bajo	6 (9,83%)
Desnutrición aguda	3 (4,91%)
Desnutrición severa	2 (3,27%)
<b>Total</b>	<b>19 (31,14%)</b>

  

<i>Índice de Masa Corporal (&gt;5 años)</i>	
Obesidad	16 (26,22%)
Sobrepeso	8 (13,11%)
Normal	16 (26,22%)
Riesgo de delgadez	2 (3,27%)
Delgadez	0
<b>Total</b>	<b>42 (68,85%)</b>

Tabla 3. Frecuencia de neoplasias en los sujetos de estudio.

<i>Diagnóstico oncológico</i>	
Leucemia Linfoblástica Aguda	11 (18%)
Linfoma de Burkitt	7 (11,5%)
Linfoma de Hodking	7 (11,5%)
Leucemia Mieloide Aguda	6 (9,8%)
Linfoma no Hodking	4 (6,6%)
Leucemia Mieloide Crónica	1 (1,6%)
Rabdomiosarcoma	8 (13,1%)
Osteosarcoma	5 (8,2%)
Neuroblastoma	4 (6,6%)
Sarcoma de Ewin	2 (3,3%)
Tumor Neuroectodérmico Primitivo	2 (3,3%)
Retinoblastoma	1 (1,6%)
Histocitiosis de Langerhans	1 (1,6%)
Cáncer de Ovario	1 (1,6%)

Tabla 4. Frecuencia de los sitios de infección identificados durante los episodios de neutropenia febril.

<b>Focos infecciosos (n =61)</b>		
<b>Piel</b>	4 (6,55%)	<b>Tracto Urinario</b> 1 (1,6%)
Absceso	1 (1,6%)	
Celulitis	2 (3,27%)	
Impétigo	1 (1,6%)	
<b>Tracto Gastrointestinal</b>	11 (18,03%)	<b>Asociado a catéter</b> 3 (4,91%)
Colitis	2 (3,27%)	
Enfermedad Diarreica Aguda	1 (1,6%)	
Mucositis	8 (13,11%)	
<b>Sistema respiratorio</b>	17 (27,86%)	<b>Sin foco</b> 25 (40,98%)
Neumonía	15 (24,59%)	
Otitis Media Aguda	1 (1,6%)	
Sinusitis	1 (1,6%)	

Tabla 5. Microorganismos aislados durante los episodios de neutropenia febril.

<b>Germen aislado</b>	<b>Sitio de aislamiento</b>	(n = 61)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Hemocultivo	2 (3,27%)
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	Hemocultivo	1 (1,6%)
<i>Burkholdelia cepacea</i>	Hemocultivo	1 (1,6%)
<i>Klebsiella pneumonia</i>	Hemocultivo	1 (1,6%)
<b>Total</b>		5 (8,19%)

Tabla 6. Descripción de antibióticos utilizados durante la hospitalización.

<b>Régimen antibiótico</b>	
<i>Terapia antibacteriana</i> (n=61)	
Cefepime	41 (1,6%)
Meropenem	1 (1,6%)
Piperacilina/Tazobactam	4 (6,6%)
Ampicilina/Sulbactam	1 (1,6%)
Cefepime+Vancomicina	5 (8,2%)
Cefepime+Clindamicina	4 (6,6%)
Cefepime+Amikacina	1 (1,6%)
Meropenem+Vancomicina	2 (3,3%)
Piperacilina/Tazobactam+Metronidazol	1 (1,6%)
<i>Terapia antimicótica</i>	
Caspofungina	5 (8,2%)
Fluconazol	1 (1,6%)
Voriconazol	1 (1,6%)
<i>Terapia antiviral</i>	
Aciclovir	4 (6,6%)

Tabla 7. Comparación de algunas características demográficas, clínicas y paraclínicas de los individuos durante los episodios con y sin IBI.

	con IBI (n=21)	sin IBI (n=40)	p
<i>Características demográficas y antecedentes</i>			
Edad	7,7 (IC95% 5,7-10,2)	8,2 (IC95% 6,8-9,6)	0,83
Sexo Masculino	13 (61,9%)	24 (60%)	0,88
Estado Nutricional Inadecuado	14 (66,7%)	24 (60%)	0,61
Recaída tumoral	7 (33,3%)	3 (7,5%)	<b>0,01</b>
Neoplasia hematológica (vs. tumor sólido)	14 (66,7%)	24 (60%)	0,88
<i>Ingreso (primeras 24 horas)</i>			
Días desde la última quimioterapia	8,5 (RI 4,75-14)	8 (RI 5-13)	0,73
<7 días desde la última quimioterapia	8 (38%)	18 (45%)	0,6
Días de fiebre al consultar	2 (RI 1-3)	1 (RI 1-3)	0,64
Temperatura (°C)	38 (37-39)	38,5 (RI 38-39)	<b>0,02</b>
Fiebre (Temperatura >38,3°C)	7 (36,8%)	11 (27,5%)	0,46
Fiebre alta (Temperatura >39°C)	6 (28,6%)	14 (35%)	
Hemoglobina (gr/dL)	7,7 (IC95% 7,1-8,4)	9,5 (IC95% 8,9-10,2)	<b>0,001</b>
Anemia (Hemoglobina <11 gr/dL)	21 (100%)	28 (73,7%)	<b>0,01</b>
Hemoglobina <9 gr/dL	15 (71,4%)	13 (34,2%)	<b>0,006</b>
Leucocitos (x1.000/mL)	0,7 (RI 0,3-1,65)	1,95 (RI 0,72-3,17)	<b>0,004</b>
Leucocitos <4.500/mL	21 (100%)	34 (85%)	0,174
CAN	54 (RI 9-80,4)	359 (RI 47,5-649,5)	<b>0,001</b>
CAN <100/mL	17 (81%)	13 (32,5%)	<b>&lt;0,001</b>
Linfocitos (x1.000/mL)	0,27 (RI 0,12-1,35)	1,28 (RI 0,35-2,46)	<b>0,018</b>
Plaquetas (x1.000/mL)	30 (RI 11,2-87,5)	65 (RI 16,5-169)	0,293
Plaquetas <50.000/mL	15 (71,4%)	17 (42,5%)	<b>0,032</b>
PCR (mg/dL)	94,7 (RI 67-111)	74,7 (RI 24-111)	0,18
PCR >90 mg/dL	9 (42,9%)	10 (25%)	0,15
<i>Hospitalización</i>			
Días de fiebre	2 (RI 1-4,75)	1 (RI 1-3)	0,3
Días de neutropenia	5 (RI 3,5-7,5)	5 (RI 3,5-7)	0,78
Días de trombocitopenia	4,69 (IC95% 3,3-6)	4,71 (IC95% 3,6-5,8)	0,97
Días de hospitalización	6 (RI 3,5-8,5)	5,5 (RI 4-7)	0,65

Tabla 8. Modelos de regresión logística crudo y ajustado entre algunas características de los individuos durante los episodios de neutropenia febril y la presencia de IBI.

	OR	IC95%	p	aOR	IC95%	p
<i>Características demográficas y antecedentes</i>						
Estado Nutricional Inadecuado	1,33	0,44-4,03	0,61	2,1	0,56-7,84	0,26
Recaída tumoral	6,16	1,39-27,24	<b>0,01</b>	11,85	1,8-77,7	<b>0,01</b>
Neoplasia hematológica	1,63	0,54-4,91	0,38	1,07	0,29-3,91	<b>0,01</b>
<i>Ingreso (primeras 24 horas)</i>						
Días desde la última quimioterapia	1,03	0,93-1,14	0,5	0,99	0,88-1,11	0,9
<7 días desde la última quimioterapia	0,75	0,25-2,21	0,6	0,92	0,28-3,01	0,89
Días de fiebre al consultar	0,92	0,62-1,37	0,7	1,23	0,86-1,75	0,24
Temperatura (°C)	0,45	0,23-0,85	<b>0,015</b>	0,3	0,13-0,68	<b>0,004</b>
Fiebre (Temperatura >38,3°C)	1,53	0,48-4,91	0,46	1,18	0,32-4,35	0,79
Fiebre alta (Temperatura >39°C)	0,74	0,22-2,34	0,61	0,43	0,11-1,68	0,22
Hemoglobina (gr/dL)	0,61	0,44-084	<b>0,003</b>	0,61	0,42-0,88	<b>0,009</b>
Hemoglobina <9 gr/dL	4,8	1,5-15,33	<b>0,008</b>	4,46	1,19-16,5	<b>0,026</b>
Leucocitos (x1.000/mL)	0,49	0,27-0,89	<b>0,008</b>	0,45	0,24-0,84	<b>0,026</b>
CAN	0,99	0,993-0,999	<b>0,008</b>	0,995	0,991-0,999	<b>0,008</b>
CAN <100/mL	8,8	2,4-31,5	<b>0,001</b>	9,43	2,2-39,5	<b>0,002</b>
Linfocitos (x1.000/mL)	0,99	0,99-1	0,057	0,99	0,998-1	0,052
Plaquetas (x1.000/mL)	1	1-1	0,2	1	1-1	0,48
Plaquetas <50.000/mL	3,3	1,08-10,5	<b>0,03</b>	0,94	0,81-1,08	0,38
PCR (mg/dL)	1	0,99-1,01	0,6	1	0,99-1,01	0,86
PCR >90 mg/dL	2,25	0,73-6,91	0,15	1,58	0,4-6	0,5

Tabla 9. Correlación entre la clasificación de riesgo para IBI al ingreso y la clasificación de IBI al final de la hospitalización.

		Estado de IBI al final de la hospitalización		Total
		NO	SI	
Riesgo de IBI al ingreso	Alto	16	14	30
	Bajo	24	7	31
	Total	40	21	

Tabla 10. Comparación de algunas características demográficas, clínicas y paraclínicas de los individuos durante los episodios clasificados como de Alto y Bajo riesgo para IBI.

	<b>Alto Riesgo (30)</b>	<b>Bajo Riesgo (31)</b>	<b>p</b>
<i>Características demográficas y antecedentes</i>			
Edad	8,34 (IC95% 6,6-10)	7,94 (IC95% 6,2-9,6)	0,73
Sexo Masculino	20 (66,7%)	17 (54,8%)	0,34
Estado Nutricional Inadecuado	16 (53,3%)	22 (71%)	0,15
Neoplasia hematológica (vs. tumor sólido)	26 (86,7%)	10 (31,3%)	0,00
<i>Ingreso (primeras 24 horas)</i>			
Días desde la última quimioterapia	9,41 (IC95% 6,5-12,2)	9,24 (IC95% 7,5-11,2)	0,41
Días de fiebre al consultar	1,5 (RI 1-3)	1 (RI 1-3)	0,53
Temperatura (°C)	38,6 (RI 38-39)	38,2 (38-39)	0,61
Fiebre (Temperatura >38,3°C)	10 (35,7%)	8 (25,8%)	0,4
Fiebre alta (Temperatura >39°C)	10 (33,3%)	10 (32,3%)	0,92
Hemoglobina (gr/dL)	8,5 (IC95% 7,6-9,4)	9,3 (IC95% 8,6-10)	0,14
Anemia (Hemoglobina <11 gr/dL)	24 (82,8%)	25 (83,3%)	0,95
Hemoglobina <9 gr/dL	17 (58,6%)	11 (36,7%)	0,09
Leucocitos (x1.000/mL)	0,85 (RI 0,3-2)	1,8 (0,7-2,7)	0,18
Leucocitos <4.500/mL	26 (86,7%)	29 (93,5%)	0,17
CAN	63 (RI 30-480)	234 (RI 56-480)	0,15
CAN <100/mL	19 (63,3%)	11 (35,5%)	<b>0,03</b>
Linfocitos (x1.000/mL)	0,73 (RI 0,18-2,4)	986 (RI 0,24-2,3)	0,94
<i>Hospitalización</i>			
Días de fiebre	2 (RI 1-3,2)	1 (RI 1-3)	0,18
Días de neutropenia	6,23 (IC95% 4,8-7,6)	4,8 (4,03-5,7)	0,09
Días de trombocitopenia	5 (RI 3-7)	5 (RI 2,5-6)	0,15
Días de hospitalización	6,5 (RI 3-9)	5 (RI 4-6)	0,58