
FIEBRE NEUTROPÉNICA

EN EL PACIENTE HEMATOLÓGICO:

CARACTERÍSTICAS Y APLICACIÓN DEL ÍNDICE MASC

AUTORA: Ana Alicia López Iglesias

DIRECTOR: Andrés López Hernández

Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona

Trabajo de Investigación. Agosto 2011

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1.- RESUMEN | 3 |
| 2.- INTRODUCCIÓN..... | 5 |
| 3.- OBJETIVOS..... | 8 |
| 4.- PACIENTES Y MÉTODOS..... | 8 |
| 4.1. Pacientes..... | 8 |
| 4.2. Manejo de los episodios..... | 9 |
| 4.3 Evaluación del riesgo y criterios de tratamiento ambulatorio..... | 9 |
| 4.5 Estadística..... | 10 |
| 5.- RESULTADOS..... | 11 |
| 5.1 Características de los pacientes | 11 |
| 5.2 Forma de presentación de los episodios..... | 12 |
| 5.3 Características de la infección..... | 12 |
| 5.4 La evolución según el MASC..... | 13 |
| 5.6 Análisis de la supervivencia..... | 13 |
| 6.- DISCUSIÓN..... | 14 |
| 7.- BIBLIOGRAFÍA..... | 20 |
| 8.TABLAS..... | 25 |

RESUM

La febre neutropènica (FN) en el pacient hematològic és una complicació freqüent i potencialment mortal. Els objectius principals d'aquest estudi són descriure les característiques dels pacients i els episodis de FN i estudiar els possibles factors de risc de mortalitat, entre ells l'escala MASC (*The multinational association for supportive care in cancer risk index*). Es van incloure prospectivament 129 episodis consecutius de FN que van tenir lloc en 88 pacients hematològics en un hospital universitari. Tenint en compte l'escala MASC i altres factors es va dissenyar una estratègia per determinar els pacients de baix risc que van ser tractats ambulatoriament. L'estratègia dissenyada es va demostrar d'utilitat, ja que no es va detectar cap event advers en els pacients tractats ambulatoriament (n=26). En l'anàlisi multivariat, l'únic factor de risc per una menor SG als 30 dies va ser la xifra de creatinina (HR 2.3 [95%CI 1.5-3.5], p<0.001).

Paraules clau: febre neutropènica, MASC, hematologia

RESUMEN

La fiebre neutropénica (FN) en el paciente hematológico es una complicación frecuente y potencialmente letal. Los principales objetivos de este estudio son describir las características de los pacientes y los episodios de FN, así como estudiar los posibles factores de riesgo de mortalidad, entre ellos la escala MASC (*The multinational association for supportive care in cancer risk index*). Prospectivamente, se van a incluir 129 episodios de FN ocurridos en 88 pacientes. Teniendo en cuenta la escala MASC y otros factores se va a diseñar una estrategia para determinar que pacientes de bajo riesgo eran tributarios a completar tratamiento oral ambulatorio. La estrategia diseñada se demostró útil ya que no se evidenció ningún evento adverso grave en los pacientes tratados ambulatoriamente (n=26). En el análisis multivariado el único factor de riesgo para una menor supervivencia global a los 30 días fue la creatinina.

Palabras clave: fiebre neutropénica, MASC, hematología

INTRODUCCIÓN

La fiebre neutropénica (FN) en el paciente con cáncer es una complicación común y potencialmente letal. El grado y duración de la neutropenia dependen del régimen de quimioterapia utilizado, del tipo de neoplasia y de factores propios del paciente, como la edad y la existencia comorbilidades. En el caso de las neoplasias hematológicas la duración y severidad de la neutropenia¹ resulta muy variable y puede ir desde los 7 días en el tratamiento de algunos linfomas, hasta 20 días en el tratamiento de inducción de la leucemia mieloide aguda² (LMA). Los tratamientos quimioterápicos no sólo causan una disminución en el recuento de neutrófilos sino que también alteran los tejidos, sobretodo aquellos con un elevado índice de replicación celular, como las mucosas del aparato gastrointestinal y la piel, facilitando la invasión por gérmenes comensales³. A estos tratamientos se suman nuevos fármacos desarrollados en las últimas décadas, con escasa repercusión en la cifra de neutrófilos, pero con una importante alteración cualitativa de la inmunidad que contribuye al desarrollo de infecciones. Es el caso de anticuerpos monoclonales como el rituximab⁴ (antiCD20) y el alemtuzumab⁵ (antiCD52) causantes de una importante depleción de linfocitos B y T respectivamente que puede persistir durante meses. Además de los tratamientos antineoplásicos, en estos pacientes existen otros elementos que predisponen a la infección, como son los dispositivos venosos centrales, sondas urinarias, pruebas invasivas, ingresos frecuentes y especialmente en las neoplasias hematológicas, la inmunodepresión propia de cada enfermedad. Como ejemplo cabe destacar el déficit de la inmunidad celular que presenta el tipo de leucemia más común, la leucemia linfática crónica (LLC). Mención aparte merece el trasplante

de progenitores hematopoyéticos (TPH), sobretodo el trasplante alogénico. En éste, el déficit inmunológico (celular y humoral) puede persistir meses o incluso años si se le añade enfermedad injerto contra receptor (EICR).

Dado el aumento de la esperanza de vida y el desarrollo de nuevas terapias, cada vez son más los pacientes hematológicos tributarios de un tratamiento intensivo y curativo, y por tanto expuestos a presentar FN. En estos pacientes los síntomas y signos de inflamación suelen ser mínimos, atenuados, o incluso estar ausentes en caso de neutropenia profunda. La fiebre, y en ocasiones el dolor en el foco infeccioso, son casi siempre la única manifestación clínica, ante la cual los pacientes deben acudir al servicio de urgencias para valoración. Los frecuentes ingresos por este motivo conllevan un deterioro en la calidad de vida del individuo junto con un importante coste sanitario⁶.

Durante mucho tiempo el tratamiento recomendado en todo episodio de FN era el ingreso hospitalario y el tratamiento con antibióticos de amplio espectro hasta que el paciente recuperara la cifra de neutrófilos y estuviera afebril. Sin embargo estos pacientes constituyen un grupo heterogéneo, en el que solo una parte desarrollarán complicaciones médicas severas. Por este motivo, a principios de los años noventa diversos investigadores empezaron a desarrollar índices independientes para definir la fiebre neutropénica de bajo riesgo⁷⁻⁹ e identificar aquellos pacientes tributarios de otras estrategias terapéuticas. El modelo más aceptado fue el presentado por Talcott y colaboradores^{10,11}, que establecía 4 grupos de riesgo: pacientes con FN hospitalaria (I); pacientes ambulatorios con comorbilidades que requerían ingreso (II); aquellos con cáncer no controlado aunque sin comorbilidades (III); y el resto, que eran pacientes ambulatorios que se podían clasificar como de bajo riesgo (IV). Más recientemente se

ha desarrollado una actualización a partir de un estudio prospectivo multicéntrico que recogió 756 pacientes con cáncer, de ellos 343 con neoplasias hematológicas¹². En este estudio se determinaron aquellos factores independientes predictores de FN con bajo riesgo de sufrir complicaciones. A esos factores predictores fácilmente identificables al inicio del episodio, se les atribuyó un peso o valor para elaborar un índice de riesgo denominado MASC (*The multinational association for supportive care in cancer risk index*), que se muestra en la tabla 1. Una puntuación mayor o igual a 21 identificaba a aquellos pacientes de bajo riesgo y tributarios de manejo ambulatorio. Desde entonces varios estudios han validado con éxito el MASC¹³⁻¹⁵ en diferentes centros y poblaciones como herramienta útil para diferenciar entre estos dos grupos de pacientes. La mayoría de los estudios recogen mayor número de casos de neoplasias sólidas que hematológicas, que como se ha comentado, presentan unas características diferenciadas. Solo unos pocos estudios se han realizado exclusivamente en pacientes hematológicos¹⁶⁻¹⁸. En ellos se validó el MASC como útil para reconocer al grupo de alto riesgo tributario de ingreso, aunque no todos lo consideraron apropiado para seleccionar a los pacientes aptos para tratamiento ambulatorio¹⁶.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Principales:

- Analizar las características de la FN en el paciente hematológico, la evolución y el manejo terapéutico en nuestro centro.
- Estudiar las diferencias entre los grupos de riesgo establecidos según la escala MASC y valorar su utilidad.

Secundario:

- Analizar el valor pronóstico en la FN de otras variables distintas a las incluidas en la escala MASC.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

El estudio incluye todos los episodios consecutivos de fiebre neutropénica en pacientes hematológicos que acudieron al servicio de urgencias del hospital Vall d'Hebrón de Barcelona entre enero de 2010 y junio de 2011. Los datos se recogieron de manera prospectiva. La neutropenia fue definida como el recuento de neutrófilos menor de $0,5 \times 10^9$ cel/L o menor de $1,0 \times 10^9$ cel/L si se esperaba que la cifra descendiera por debajo de $0,5 \times 10^9$ en las siguientes 24 a 48 horas. La fiebre se definió como una determinación de temperatura $\geq 38,5^\circ\text{C}$ o $\geq 38^\circ\text{C}$ en 2 ocasiones en un intervalo de 12 horas.

Manejo de los episodios

A su llegada a urgencias se realizó una evaluación inicial a cada paciente con toma de tensión arterial, saturación transcutánea de oxígeno, temperatura axilar, medición de la diuresis durante su estancia en urgencias y exploración física detallada. Se realizó un

hemograma y una bioquímica básica con función renal y hepática. Por otro lado se obtuvieron un mínimo de 2 hemocultivos de sangre periférica de diferente localización y separados por 15 minutos. En caso de que el paciente fuese portado de un catéter venoso central (CVC) se realizaron cultivos cuantitativos de cada luz del catéter y periféricos. Además en todos los episodios se realizó urocultivo y radiografía de tórax. En cada caso y dependiendo de la clínica se valoró la toma de muestra de heces, esputo, exudados cutáneos u otras muestras biológicas para cultivo.

De acuerdo con el protocolo de tratamiento de infecciones de nuestro Servicio, en aquellos pacientes con fiebre sin foco o con foco respiratorio se inició tratamiento antibiótico de amplio espectro con cefepime (2g/8h), y en caso de mucositis o de foco abdominal se inició tratamiento con piperacilina-tazobactam (4g/8h) ajustados a función renal en cada caso. Ante sospecha alta de infección del CVC, piel o tejido blando se añadió tratamiento con vancomicina. Si el paciente había recibido antibióticos durante los 15 días previos o estaba colonizado por gérmenes multiresistentes se inició tratamiento con meropenem. En caso de inestabilidad hemodinámica se añadió tratamiento antibiótico con amikacina. En aquellos pacientes alérgicos a beta lactámicos se inició tratamiento con aztreonam-vancomicina o ciprofloxacino-clindamicina.

Evaluación del riesgo y criterios de tratamiento ambulatorio

A su llegada a urgencias a cada paciente se le asignó una puntuación según el índice MASC por el médico responsable. Los pacientes con una puntuación < 21 fueron considerados de alto riesgo y se manejaron en régimen de hospitalización. Los pacientes con una puntuación \geq 21 fueron considerados de bajo riesgo. Todos los

pacientes permanecieron un mínimo de 24 horas en observación hospitalaria y con tratamiento endovenoso. El paciente se consideró tributario de tratamiento ambulatorio si la neutropenia esperada era inferior a 7 días y no había clínica compatible con bacteriemia, focalidad neurológica, neumonía o colitis. Además la bioquímica debía ser correcta y el paciente debía tener un soporte familiar adecuado.

Según el protocolo del servicio la terapia oral ambulatoria consistió en ciprofloxacino y amoxicilina-clavulámico, y en caso de alergia a beta-lactámicos, levofloxacino o moxifloxacino. Cada paciente fue remitido a las 24 o 48 horas del alta al Hospital de día del servicio de Enfermedades Infecciosas de nuestro centro para reevaluación física y analítica, junto con revisión de los cultivos cursados durante su estancia en urgencias. Las modificaciones de la pauta antibiótica se basaron en la recuperación hemoperiférica, antibiograma del germen aislado y tolerancia oral del tratamiento pautado.

Se consideró fallo terapéutico el reingreso por fiebre persistente o empeoramiento de la clínica, el aislamiento de gérmenes resistentes al tratamiento pautado y el hallazgo de hemocultivos positivos. El cambio del tratamiento antibiótico oral por intolerancia gástrica fue considerado como complicación, pero no como fallo terapéutico.

Estadística

Para el análisis de factores de riesgo únicamente se tuvieron en cuenta el primer episodio de FN de cada paciente. En la descripción de los episodios se analizaron todos los episodios registrados. La supervivencia global a los 30 días (SG) se definió como la mortalidad por cualquier causa en los 30 días posteriores al ingreso por el episodio de FN y se calculó mediante el test de Kaplan Meier.

La comparación entre las características basales de los pacientes y episodios infecciosos se calculó mediante tablas de contingencia test X^2 (variables discretas) y mediante el modelo de la t-de student o el test de Mann-Whitney (variables continuas). El análisis de los factores de riesgo relacionados con una menor SG se realizó utilizando el modelo de la regresión de Cox. La edad y las cifras de creatinina y PCR fueron introducidas en el modelo como variables continuas. Aquellas que presentaban una asociación significativa fueron recodificadas en forma discreta. Las variables con una significación $p < 0.1$ en el análisis univariado se incluyeron en el modelo multivariado donde se requirió una significación $p < 0.05$. Todos los estudios estadísticos se realizaron utilizando SPSS.17® (SPSS, Chicago, IL).

RESULTADOS

Características de los pacientes

Se incluyeron en el estudio 129 episodios consecutivos de FN de origen infeccioso que tuvieron lugar en 88 pacientes. De estos pacientes 51(58%) fueron clasificados como de bajo riesgo aunque solo se consideraron aptos para tratamiento ambulatorio oral 26(50%). Todos los incluidos en el estudio habían recibido previamente tratamiento quimioterápico excepto dos LMA y una mielofibrosis recientemente diagnosticados. Tres de los pacientes incluidos en el estudio se habían sometido a un alo-TPH (uno de cordón umbilical, y dos de donante emparentado HLA idéntico, uno con acondicionamiento de intensidad reducida y otro mieloablativo). Los pacientes con MASC < 21 presentaron con mayor frecuencia patología mieloide ($p=0.03$). Las principales características de los pacientes se resumen en la tabla 2. La mediana de

seguimiento de todos los pacientes y de los pacientes vivos fue de 5 meses (rango 1-17 meses) y 6 meses (rango 1-17 meses), respectivamente.

Forma de presentación de los episodios de fiebre neutropénica

De los 129 episodios analizados 76 (59%) fueron clasificados de bajo riesgo y 53 (41%) de alto riesgo según la escala MASC (tabla 1). De los 76 episodios de bajo riesgo solo 31 (41%) se consideraron candidatos a recibir tratamiento oral de forma ambulatoria. En la tabla 3 se exponen las características principales de los episodios febriles según el grupo de riesgo. La forma más frecuente de presentación fue la gastrointestinal (34%, incluyendo clínica abdominal y mucositis) y la fiebre con foco respiratorio(32%). No se observaron diferencias en la forma de presentación entre ambos grupos. Los pacientes con MASC < 21 presentaron cifra más bajas de leucocitos ($0,7 \times 10^9/L$ vs $0,9 \times 10^9/L$; $p=0,02$) y de plaquetas ($42 \times 10^9/L$ vs $44 \times 10^9/L$; $p=0,02$). Por otro lado presentaron cifras más altas de proteína C reactiva (PCR) (13mg/dl vs 10mg/dl; $p=0,05$), y de creatinina ($0,9$ mg/dl vs $0,6$ mg/dl; $p=0,001$).

Características de la infección

En 73 (57%) de los episodios se obtuvieron uno o varios aislamientos microbiológicos. La infección más frecuente en los episodios de alto riesgo fue la bacteriemia (36%), y en los de bajo riesgo la infección del tracto urinario (21%). Los pacientes con MASC <21 presentaron más episodios de bacteriemia que los de bajo riesgo (36% vs 13%; $p=0.02$). Los bacilos gram negativos (BGN) fueron los gérmenes más frecuentemente aislados en los hemocultivos(85%) en ambos grupos de riesgo. En la tabla 3 se exponen las características principales de la infección según los grupos de riesgo.

La evolución según el MASC

De los 88 pacientes recogidos en el estudio 12 (13,6%) presentaron shock séptico y 10 de ellos requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), 9 (24%) del grupo de alto riesgo y 1(2%) de bajo riesgo. Once pacientes fallecieron en los 30 días siguientes al ingreso por fiebre neutropénica, 19% vs. 8% de alto y bajo riesgo respectivamente. En todos estos pacientes los hemocultivos fueron positivos excepto en un paciente con MASC<21. Ninguno de ellos había sido considerado candidato a recibir tratamiento ambulatorio.

De los pacientes que se manejaron ambulatoriamente (n=26), 3 requirieron modificación del tratamiento por intolerancia gástrica (diarreas), y 2 reingresaron por fiebre persistente. De los 3 pacientes con historia de alo –TPH incluidos en el estudio, 2 tenían un MASC \geq 21, aunque solo uno recibió alta domiciliaria con tratamiento oral. Ninguno de los 3 presentó complicaciones en los 30 días siguientes al ingreso por fiebre neutropénica.

Análisis de la supervivencia

Se analizaron los posibles factores de riesgo relacionados con una menor SG a los 30 días (SG-30) siguientes al episodio de fiebre neutropénica.

En el análisis univariado los factores de riesgo para una menor SG a los 30 días fueron una creatinina plasmática mayor de 0.9 (HR 1.8 [95%CI 1,8-3,2], p=0.04) y presentar aislamiento microbiológico en los hemocultivos (HR 2.2 [95%CI 1-4.], p=0.01). En el análisis multivariado el factor de riesgo para una menor SG-30 que permaneció estadísticamente significativo fue la creatinina plasmática mayor de 0.9 (HR 2.3

[95%CI 1.5-3.5], $p < 0.001$). Los pacientes con aislamiento microbiológico en los hemocultivos presentaron una tendencia a una menor SG (HR 3.2[95%CI 0.95-8.], $p = 0.06$). (Tabla 5) .

DISCUSIÓN

El presente estudio muestra la posible utilidad del índice MASC para identificar a los pacientes con FN y alto riesgo de complicaciones y mortalidad, aunque no como criterio único, ya que otras variables no incluidas en él parecen relacionarse con una mayor mortalidad.

En los episodios que se han analizado la clínica de presentación más frecuentemente observada fue la gastrointestinal (34%) y la respiratoria (32%), datos comparables a estudios¹⁷ previos. Los principales síntomas gastrointestinales fueron la odinofagia y las diarreas, debidas probablemente, a la alteración que la mucosa intestinal sufre tras el tratamiento citostático y a la proliferación de gérmenes comensales secundarios a la neutropenia¹⁸. Cabe destacar que un 22% de los pacientes no presentó ningún foco infeccioso, y que esta característica fue similar en ambos grupos de riesgo y comparable con otros estudios¹⁷. La fiebre sin foco es una forma común de presentación, por la escasa capacidad del paciente inmunocomprometido para desarrollar una respuesta inflamatoria sistémica. En un estudio realizado al respecto se objetivó que por debajo de 100 neutrófilos/ μ l la neumonía solo presenta tos y expectoración en un 55% de los casos, y en la infección de orina la disuria solo se presenta en menos del 50% de los episodios²¹.

La infección sintomática del CVC fue muy infrecuente en nuestra serie (<5%). Este hecho puede explicarse por la típica localización intraluminal de la infección, que no suele afectar a la piel ni al tejido celular subcutáneo circundante²².

Los agentes etiológicos de FN más frecuentemente observados fueron los BGN. Sin embargo en otro reciente estudio¹⁷ de características comparables los gérmenes más frecuentes fueron los gram positivos. Como posible explicación a esta discrepancia está el mayor uso de CVC en aquel estudio (71% vs 41%), que se asocian con mayor número de infecciones por gérmenes gram positivos²³. Además en nuestro estudio se objetivó mayor porcentaje de profilaxis con cotrimoxazol (40% vs 16%), fármaco activo contra bacterias gram positivas.

En el presente estudio 59% de los pacientes obtuvieron una puntuación en la escala MASC<21, proporción algo superior a la comunicada en otros estudios (38%)¹⁷ donde se incluían mayor número de pacientes con regímenes más intensivos de quimioterapia con diagnóstico de LMA, o sometidos a alo TPH.

En el análisis de los episodios de FN se objetivaron variables, no incluidas en el índice MASC, y que mostraron diferencia significativa entre los dos grupos. Los pacientes de alto riesgo presentaron menor cifra de leucocitos y plaquetas, probablemente como resultado de una la mayor toxicidad medular secundaria al tratamiento. Además, los valores de PCR fueron más altos en pacientes con MASC < 21. De hecho este parámetro está en estudio por su posible valor predictivo de bacteriemia³⁰. Y por último la creatinina presentó valores significativamente más elevados en el grupo de alto riesgo. Debemos destacar que la creatinina, aunque no aparece incluida en el índice MASC, ya se identificó en estudios previos como factor de mal pronóstico en otras entidades como la neumonía²⁵, y en pacientes sometidos a alo TPH²⁶.

Además de la diferencia que se mostró entre los dos grupos de riesgo, la creatinina se relacionó con una peor SG en el análisis multivariado (AMV). En el estudio que desarrolló el índice MASC¹¹, también se asociaron cifras más altas de creatinina con un mayor riesgo de complicaciones, aunque este dato no se confirmó en el AMV. Según nuestro conocimiento, este es el primer estudio que identifica la insuficiencia renal aguda como un factor predictor independiente de mortalidad en los pacientes hematológicos con NF. La relación entre cifras de creatinina altas y deshidratación (ítem incluido en el índice MASC) podría explicar el resultado observado en nuestro estudio, aunque serían necesarios estudios multicéntricos y con mayor número de pacientes para estudiar esta posible asociación pronóstica entre alteración de la función renal y FN.

Otra variable que también se asoció en nuestro estudio con un MASC<21 y con una peor SG en el AMV fue la bacteriemia, aunque no alcanzó significación estadística. Este dato concuerda con estudios como el de Paesmans²⁵, realizado en más de 2000 pacientes, y donde la bacteriemia también se asoció con mayor mortalidad y comorbilidad incluso en aquellos pacientes supuestamente de bajo riesgo (MASC≥21).

Ante resultados similares, en diversos estudios que apuntan a una evidente importancia pronóstica de la bacteriemia, en los últimos años se han abierto nuevas líneas de investigación con el objetivo de determinar variables que nos ayuden a predecirla. Citoquinas como la Il-6, Il-8, y otros biomarcadores como la procalcitonina, la PCR y la neoptetina, han sido analizados en distintos estudios²⁷⁻²⁹ como posibles parámetros capaces de predecir el riesgo de complicaciones y de bacteriemia. En un análisis realizado en pacientes hematológicos²⁷ la procalcitonina se confirmó como útil en cuanto a sensibilidad y especificidad (100% y 38,5% respectivamente)²⁷ en el

diagnóstico y seguimiento de la bacteriemia por gérmenes, especialmente gram negativos. Otros autores han identificado la PCR como factor independiente de mal pronóstico en la evolución de la FN en pacientes con TPH³⁰. En el presente estudio el único de estos biomarcadores estudiado fue la PCR que mostró diferencia estadística entre el grupo de alto y bajo riesgo, pero que no se relacionó con una peor supervivencia global en el AMV. En los estudios²⁹ que han comparado la PCR con la procalcitonina, han determinado a esta última como un marcador útil y probablemente mejor que la PCR en el diagnóstico de infección sistémica en el paciente neutropénico. Muchos de los estudios mencionados apuntan incluso a marcadores específicos de cada tipo de infección (fúngica, gram positivo, gram negativos) lo que abriría nuevas estrategias en el manejo del tratamiento empírico. Aunque aún se precisará realizar estudios multicéntricos y profundizar en el comportamiento de estos biomarcadores antes de que exista evidencia suficiente para su uso en la práctica clínica diaria.

Por el momento el modelo MASC es el más aceptado para determinar el riesgo de un episodio de neutropenia febril. De hecho, última guía de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas³¹ ha incluido el índice en su algoritmo diagnóstico-terapéutico. No obstante, su uso como única herramienta para valorar el ingreso o tratamiento ambulatorio del episodio es poco frecuente, como se refleja en nuestro estudio donde solo el 41% de los episodios con MASC>21 se consideraron aptos para completar tratamiento ambulatorio. Además el modelo MASC presenta algunas limitaciones como el no considerar la situación de la neoplasia, no valora la afectación ni el fallo de órganos como el riñón, y realizar una valoración subjetiva de la carga de la enfermedad con una asignación del régimen ambulatorio que depende de la institución. Y sobre todo cabe destacar que no incluye una estimación del nivel de neutropenia y de su duración,

dato importante en los pacientes hematológicos, y que condiciona en cada caso distinto riesgo infeccioso, como el fúngico en caso de neutropenia prolongada. De hecho otros consensos e índices de riesgo para la predicción de complicaciones y valoración consideran la profundidad²⁴ y la duración de la neutropenia dentro de sus variables³².

Respecto a la mortalidad observada según el MASC esta fue del 8% vs 19% en los pacientes de bajo y alto riesgo respectivamente, resultados similares a los observados en otros estudios¹⁸, aunque superiores a los observados en el estudio de Cherif y colaboradores¹⁷ con una mortalidad del 2% vs 5,7%, y tal vez relacionados con una mediana de edad menor en ese estudio. No obstante llama la atención la mortalidad observada en nuestro estudio en el supuesto grupo de bajo riesgo (8%), a pesar de que ninguno de estos pacientes, por criterios distintos al MASC, se consideró apto a recibir tratamiento ambulatorio. Este dato junto con el 13% de bacteriemias observadas en el grupo de bajo riesgo nos orienta a pensar que el tener una puntuación $MASC \geq 21$ no es criterio suficiente para que el paciente realice tratamiento ambulatorio.

Por otro lado entre los pacientes que completaron tratamiento oral domiciliario no se objetivó ninguna muerte y ninguno presentó complicaciones graves.

Las principales limitaciones de este estudio fueron un tamaño muestral limitado que condiciona su poder estadístico. Sin embargo, la población a estudio fue bastante homogénea ya que incluyó únicamente pacientes hematológicos tratados con protocolos homogéneos.

En conclusión, nuestro estudio muestra que el índice MASc es una herramienta útil para determinar cuales son los pacientes de alto riesgo de complicaciones y mortalidad, aunque no como criterio único. Otros factores como la duración de la neutropenia, la enfermedad de base o las alteraciones en la bioquímica podrían tener relevancia en la evolución del paciente. En este estudio se demuestra que una creatinina alta al inicio del episodio febril se relaciona con una peor supervivencia global a los 30 días.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Rapoport BL. Management of the cancer patient with infection and neutropenia. *Semin Oncol.* 2011 Jun;38(3):424-30
- 2.- Moller T, Nielsen OJ, Welinder P, Dünweber A, Hjerding M, Moser C, Kjeldsen L. Safe and feasible outpatient treatment following induction and consolidation chemotherapy for patients with acute leukaemia. *Eur J Haematol.* 2010 Apr;84(4):316-22. Epub 2009 Dec 11
- 3.- van Vliet MJ, Harmsen HJ, de Bont ES, Tissing WJ. The role of intestinal microbiota in the development and severity of chemotherapy-induced mucositis. *PLoS Pathog.* 2010 May 27; 6
- 4.- Aksoy S, Dizdar O, Hayran M, Harputluoğlu H. Leuk Infectious complications of rituximab in patients with lymphoma during maintenance therapy: a systematic review and meta-analysis. *Lymphoma.* 2009 Mar; 50(3):357-65.
- 5.- Thursky KA, Worth LJ, Seymour JF, Miles Prince H, Slavin MA. Spectrum of infection, risk and recommendations for prophylaxis and screening among patients with lymphoproliferative disorders treated with alemtuzumab. *Br J Haematol.* 2006 Jan;132(1):3-12.
- 6.- Outcomes and cost of outpatient or inpatient management of 712 patients with febrile neutropenia. Elting LS, Lu C, Escalante CP, Giordano SH, Trent JC, Cooksley C et al *J Clin Oncol* 2008; 26: 606–11.
- 7.- Viscoli C, Bruzzi P, Castagnola E, et al., The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (IATCG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Factors associated with bacteraemia in febrile, granulocytopenic cancer patients. *Eur J Cancer* 1994; 30A:430–437.

- 8.- Rubin M, Hathorn JW, Pizzo PA. Controversies in the management of febrile neutropenic cancer patients. *Cancer Invest* 1988; 6:167–184.

- 9.- Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KV, Bodey GP. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* 1997; 25:247–259.

- 10.- Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med* 1988; 148:2561–2568.

- 11.- Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assesment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992; 10: 316-322.

- 12.- Klastersky, J., Paesmans, M., Rubenstein, E.B. y cols. The multinational association for supportive care in cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3038-3051.

- 13.- Uys A, Rapoport BL, Anderson R. Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) riskindex score. *Support Care Cancer* 2004; 12: 555-560.

- 14.-Paesmans MRB, Maertens J, Slabber C, et al. Multicentric prospective validation of the MASCC risk-index score for identification of febrile neutropenic patients at low-risk for serious medical complications. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:556 [abstract 2235].

- 15.- Hui EP, Leung LK, Poon TC, Mo F, Chan VT, Ma AT, Poon A, Hui EK, Mak SS, Lai M, et al. Prediction of outcome in cancer patients with febrile neutropenia: a prospective validation of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index in a Chinese population and comparison with the Talcott model and artificial neural network. *Support Care Cancer*. 2010 Sep 4; . Epub 2010 Sep 4.
- 16.- Girmenia C, Russo E, Carosino I, Breccia M, Dragoni F, Latagliata R *et al*. Early hospital discharge with oral antimicrobial therapy in patients with hematologic malignancies and low-risk febrile neutropenia. *Ann Hematol* 2007; 86: 263–70.
- 17.- Cherif H, Johansson E, Björkholm M, Kalin M. *Haematologica*. 2006 Feb; 91(2):215-22. The feasibility of early hospital discharge with oral antimicrobial therapy in low risk patients with febrile neutropenia following chemotherapy for hematologic malignancies.
- 18.- Baskaran ND, Gan GG, Adeeba K. *Ann Hematol*. 2008 Jul;87(7):563-9. Epub 2008 Apr Applying the Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk scoring in predicting outcome of febrile neutropenia patients in a cohort of patients.
- 19.- Gorschlüter M, Marklein G, Höfling K, Clarenbach R, Baumgartner S, Hahn C, Ziske C, Mey U, Heller R, Eis-Hübinger AM, et al. Abdominal infections in patients with acute leukaemia: a prospective study applying ultrasonography and microbiology. *Br J Haematol*. 2002 May; 117(2):351-8.
- 20.- Tancrede, C.H., Andremon, A.O. Bacterial translocation and gramnegative bacteraemia in patients with haematological malignancies. *J Infect Dis* 1985; 152: 99-103.
- 21.- Bow EJ: Approach to infection in patient receiving cytotoxic chemotherapy for malignancy. *Principle of Critical Care*. Hall JB. 1186-1207, 1.992.

22.- Allen RC, Holdsworth MT, Johnson CA, et al. Risk determinants for catheter-associated blood stream infections in children and young adults with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:53–8.

23.-Field K, McFarlane C, Cheng AC, Hughes AJ, Jacobs E, Styles K, Low J, Stow P, Campbell P, Athan E. Incidence of catheter-related bloodstream infection among patients with a needleless, mechanical valve-based intravenous connector in an Australian hematology-oncology unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007 May;28(5):610-3. Epub 2007 Apr 12.

24.- Chayakulkeeree, M., Thamlikitkul, V. Risk index for predicting complications and prognosis in Thai patients with neutropenia and fever. *J Med Assoc Thai* 2003; 86: 212-223.

25.- Paesmans M, Klastersky J, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, Ferrant A, Rapoport B, Rolston K, Ameye L. Predicting febrile neutropenic patients at low risk using the MASCC score: does bacteremia matter? *Support Care Cancer.* 2011 Jul;19(7):1001-8. Epub 2010 Jul 2.

26.- Von Lilienfeld-Toal M, Sievers E, Bodemuller V, Mihailescu C, Marten A, Gorschluter M, et al. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 539-544.

27.- Prat C, Sancho JM, Dominguez J, Xicoy B, Gimenez M, Ferra C, Blanco S, Lacoma A, Ribera JM, Ausina V. Evaluation of procalcitonin, neopterin, C-reactive protein, IL-6 and IL-8 as a diagnostic marker of infection in patients with febrile neutropenia. *Leuk Lymphoma.* 2008 Sep;49(9):1752-61.

- 28.- Diepold M, Noellke P, Duffner U, Kontny U, Berner R. Performance of interleuken-6 and interleukin-8 serum levels in pediatric oncology patients with neutropenia and fever for the assessment of low-risk. *BMC Infect Dis* 2008;8:28
- 29.- Massaro KS, Costa SF, Leone C, Chamone DA. Procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) as severe systemic infection markers in febrile neutropenic adults. *BMC Infect Dis*. 2007 Nov 22;7:137.
- 30.- Ortega M, Rovira M, Almela M, de la Bellacasa JP, Carreras E, Mensa J. Measurement of C-reactive protein in adults with febrile neutropenia after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2004 Apr;33(7):741-4.
- 31.- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR, Infectious Diseases Society of America. 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.
- 32.- Link, H., Bohme, A., Cornely, O.A. y cols. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients – Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003; 82 (Suppl. 2): S105-S117.

Tabla 1. Índice MASC para identificación de pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo

| Características | Peso |
|---------------------------------|-------------|
| Sintomatología clínica* | |
| Asintomático | 5 |
| Leve | 5 |
| Moderada | 3 |
| No hipotensión | 5 |
| No EPOC | 4 |
| Sin infección fúngica previa | 4 |
| Sin deshidratación | 3 |
| Fiebre ambulatoria | 3 |
| Edad < 60 años | 2 |

*En relación con el episodio febril. Valores no acumulados.

Tabla 2. Características de los pacientes con fiebre neutropénica

| Características | Todos (n=88) | MASC < 21(n=37) | MASC ≥ 21(n=51) | P |
|--------------------------------------|---------------------|---------------------------|------------------------|----------|
| Edad en años, mediana (rango) | 63(24-84) | 64 (24-84) | 60 (27-83) | 0.1 |
| Hombre/mujer n, (%) | 45(51)/43(49) | 19 (51) /18(49) | 26(51) / 25(49) | 0.9 |
| Enfermedad de base n,(%) | | | | |
| Neoplasias linfoides | 63(71) | 23(62) | 40(78) | 0.09 |
| LNH | 45(51) | 17(46) | 28(56) | |
| L.Burkit | 6(7) | 3(8) | 3(6) | |
| LH | 3(3) | 0 | 3(6) | |
| LLC | 8(9) | 2(5) | 6(12) | |

Tabla 2. Características de los pacientes con fiebre neutropénica (continuación)

| Características | Todos (n=88) | MASC <21 (n=37) | MASC ≥21 (n=51) | P |
|--|-------------------------|-------------------------------|----------------------------|----------|
| Enfermedad de base n,(%) | | | | |
| Leucemias agudas,SMD y TPH | 17(19) | 11(30) | 6(12) | 0.03 |
| LLA | 4(4) | 2(5) | 2(4) | |
| LMA | 8(9) | 6(16) | 2(4) | |
| ALOTPH | 3(3) | 1(3) | 2(4) | |
| SMD | 2(2) | 2(5) | 0 | |
| Mieloma múltiple | 6(7) | 4(11) | 2(4) | |
| Otros (SMP, aplasia medular, tricoleucemia) | 3(3) | 0 | 3(6) | |
| Líneas de tratamiento n,(%) | | | | |
| 1 | 52(59) | 20(54) | 32(63) | 0.3 |
| 2 | 14(16) | 8(22) | 6(12) | 0.1 |
| >2 | 19(21) | 8(22) | 11(22) | 0.9 |
| Ninguna | 3(3) | 1(3) | 2(4) | 0.6 |
| Factores de crecimiento (G- CSF) | 28 (32) | 9(24) | 19(37) | 0.2 |
| Tratamiento profiláctico (cotrimoxazol) | 40(45) | 16(43) | 24(47) | 0.7 |
| CVC | 41(47) | 19(51) | 22(43) | 0.4 |

LNH: linfoma no hodgkin; LH: linfoma hodgkin; LLC: leucemia linfática crónica; LMA: leucemia mieloide aguda; LLA: leucemia linfoblástica aguda; alo-tph: alo transplante de progenitores hematopoyéticos; SMD: síndrome mielodisplásico; SMP: síndrome mieloproliferativo.

Tabla 3. Forma de presentación de los episodios

| | Total | MASC <21 | MASC >21 | Significación |
|---|------------|------------------|------------------|---------------|
| Edad mediana, rango | 63(24-84) | 64,5 (24,3-84,2) | 62,3 (24,4-83,2) | |
| Fiebre sin foco n (%) | 28 (22) | 8 (15) | 20 (26) | 0.1 |
| Fiebre con foco n(%) | 101 (78) | 45 (35) | 56 (43) | |
| Respiratorio | 41 (32) | 18 (34) | 23 (30) | 0.6 |
| Abdominal | 28 (22) | 15 (28) | 13 (17) | 0.1 |
| Mucositis oral | 15 (12) | 4 (7,5) | 11 (14,5) | 0.2 |
| Urinaria | 8 (6) | 3 (6) | 5 (6,5) | |
| Cutánea y CVC | 7 (5) | 4 (7,5) | 3 (3,9) | |
| Orbitaria | 2 (1,5) | 1 (2) | 1 (1) | |
| Datos de laboratorio mediana (rango) | | | | |
| Leucocitos x10 ⁹ /L | 0.8(0-55) | 0,7 (0-33,5) | 0,9 (0,2-55) | 0.02 |
| Plaquetas x10 ⁹ /L | 43(2-368) | 42 (2-320) | 44 (3-368) | 0.02 |
| Hemoglobina g/dl | 9.3(2-15) | 9 (5-15) | 10(2,5-15) | 0.5 |
| Creatinina mg/dl | 0.7(0.4-6) | 0,9 (0,4-6) | 0,6 (0,4-2) | 0.001 |
| PCR mg/dl | 10(1-24) | 13 (2-36) | 10(1-50) | 0.05 |

Tabla 4. Características de la infección

| | Todos | MASC < 21 | MASC ≥21 |
|---|---------|-----------|----------|
| Aislamiento microbiológico n (%) | 73(57) | 38 (71) | 35 (46) |
| Con bacteriemia | 29 (22) | 19 (36) | 10 (13) |
| E.Coli | 9 | 8 | 1 |
| P.Aeruginosa | 14 | 10 | 4 |
| Klebsiella spp. | 5 | 3 | 2 |
| Gram + | 3 | 1 | 2 |
| Otros | 2 | 1 | 1 |
| Respiratorio | 21(16) | 12 (23) | 9 (12) |
| E. coli | 4 | 1 | 3 |
| P.aeruginosa | 7 | 5 | 2 |
| Virus | 4 | 3 | 1 |
| Otros | 9 | 4 | 5 |
| Urinario | 25(19) | 9 (17) | 16 (21) |
| Enterococcus spp. | 10 | 3 | 7 |
| E. coli | 9 | 3 | 6 |
| Klebsiella spp. | 3 | 2 | 1 |
| Otros | 3 | 1 | 2 |
| Otros aislamientos | 12(9) | 7 (13) | 5 (6) |

*Los porcentajes no suman 100 porque en varios pacientes se aisló germen tanto en los hemocultivos como en otras muestras biológicas, así como varios gérmenes en una misma muestra.

Tabla 5. Análisis de los factores de riesgo asociados a una menor supervivencia global

| <i>SG</i> | | |
|--|----------------|--------|
| <i>Análisis Univariado</i> | | |
| Variable | HR | P |
| Edad | | |
| ≥ 60 | 1(0,3-3,3) | 0,9 |
| Sexo | | |
| Hombre | 2,6(0,7-9,9) | 0,1 |
| Enfermedad | | |
| N.linfoide | 1,6(0,9-3,3) | 0,1 |
| N.mieloide | 1,4(0,8-2,6) | 0,2 |
| Tratamiento | | |
| >1 línea | 1,2(0,6-2,17) | 0,6 |
| Profilaxis | 1,2(0,6-2,2) | 0,6 |
| G-CSF | 1,1(0,6-2,1) | 0,7 |
| CVC | 1(0,5-1,8) | 0,9 |
| MASC < 21 | 1,6(0,8-3) | 0,1 |
| Parámetros de laboratorio | | |
| Leucos > 0,6x10 ⁹ | 1,2(0,7-2,2) | 0,4 |
| Plaq > 30000 x10 ⁹ | 1,5(0,8-2,7) | 0,2 |
| Hgb > 9g/dL | 1,3(0,7-2,5) | 0,3 |
| Creat > 0,9mg/dL | 1,8(1-3,2) | 0,04 |
| PCR > 10mg/dL | 2,4 (0,7-4) | 0,3 |
| Características de la infección | | |
| Clínica respiratoria | 1(0,5-2) | 0,8 |
| Clínica abdominal | 1,7(0,9-3,2) | 0,07 |
| Aislamiento microbiológico* ^{&} | 2,7(0,9-7,7) | 0,05 |
| Bacteriemia | 2,18(1-4) | 0,01 |
| Manejo de la infección | | |
| G-CSF (urgencias) | 1,5(0,81- 2,7) | 0,2 |
| Ingreso | 6(0,4-87,3) | 0,2 |
| <i>Análisis Multivariado</i> | | |
| Creat > 0,9mg/dL | 2.3 (1.5-3.5) | <0.001 |
| Bacteriemia | 3.2 (0.95-8) | 0.06 |
| MASC < 21 | 1.2 (0.3-4) | 0.8 |
| Clínica abdominal | 2.5 (0.7-7) | 0.3 |

*En cualquier muestra biológica. [&]No se incluye en el AMV por presentar colinealidad con otra variable.

