

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA**

**Departamento de Medicina**

**Programa de Doctorado: Medicina Interna**

**VALIDACIÓN DE LA ESCALA MODIFICADA DE MASCC Y PAPEL  
DE LOS MARCADORES BIOLÓGICOS EN LA ESTRATIFICACIÓN  
DEL RIESGO INDIVIDUAL DEL PACIENTE CON FIEBRE  
NEUTROPÉNICA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA Y NEOPLASIA  
SÓLIDA**

**Autor: Eva Vizquete Arévalo**

**Director: M<sup>a</sup> Luisa Pedro-Botet Montoya**

**Co-director: Miquel Sabriá Leal**

**Trabajo de investigación**

**Convocatoria de Septiembre 2011**

La Dra. M<sup>a</sup> Luisa Pedro-Botet Montoya Profesor Asociado Médico del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona con ejercicio en la Unidad Docente del Hospital *Germans Trias i Pujol* de Badalona (Barcelona) y Facultativo Especialista en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Servicio de Medicina Interna del mismo hospital.

HACE CONSTAR,

Que el trabajo titulado **“VALIDACIÓN DE LA ESCALA MODIFICADA DE MASCC Y PAPEL DE LOS MARCADORES BIOLÓGICOS EN LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO INDIVIDUAL DEL PACIENTE CON FIEBRE NEUTROPÉNICA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA Y NEOPLASIA SÓLIDA”** ha sido realizada bajo mi dirección por la Licenciada Eva Vizquete Arévalo, y que se halla en condiciones de poder ser presentado como trabajo de investigación de 12 créditos, dentro del programa de doctorado en Medicina Interna / Diagnóstico por la imagen (curso 2010-2011), en la convocatoria de Septiembre.

Badalona al 1 de Septiembre del 2011.

El Dr. Miquel Sabriá Leal Profesor Titular Médico del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona con ejercicio en la Unidad Docente del Hospital *Germans Trias i Pujol* de Badalona (Barcelona) y Jefe Clínico de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Servicio de Medicina Interna del mismo hospital.

HACE CONSTAR,

Que el trabajo titulado **“VALIDACIÓN DE LA ESCALA MODIFICADA DE MASCC Y PAPEL DE LOS MARCADORES BIOLÓGICOS EN LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO INDIVIDUAL DEL PACIENTE CON FIEBRE NEUTROPÉNICA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA Y NEOPLASIA SÓLIDA”** ha sido realizada bajo mi dirección por la Licenciada Eva Vizuite Arévalo, y que se halla en condiciones de poder ser presentado como trabajo de investigación de 12 créditos, dentro del programa de doctorado en Medicina Interna / Diagnóstico por la imagen (curso 2010-2011), en la convocatoria de Septiembre.

Badalona al 1 de Septiembre del 2011.

## **AGRADECIMIENTOS**

El presente trabajo ha sido elaborado gracias a la dirección de la Prof. M<sup>a</sup> Luisa Pedro-Botet, que tras su propuesta de investigación me ha motivado profesional y sobre todo personalmente en cada paso de la elaboración de este proyecto.

Al Prof. C. Rey-Joly Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital *Germans Trias i Pujol* por su apoyo incondicional en la realización de este trabajo.

Al Servicio de Oncología del Hospital *Germans Trias i Pujol* y en especial al Dr. A. Font por su colaboración en la realización de este proyecto.

Al Servicio de Urgencias del Hospital *Germans Trias i Pujol* y en especial a los Drs. MJ Domínguez y D. Vilar, por la organización y divulgación de este trabajo en dicho departamento.

A la Dra. I. Casas, especialista de la Unidad de Medicina Preventiva del Hospital *Germans Trias i Pujol* por su colaboración en el análisis estadístico de los datos del presente documento.

A la Bióloga M. García-Nuñez por su contribución en el análisis de los parámetros biológicos de este trabajo.

A mis compañeros de trabajo del Servicio de Medicina Interna, en especial a las residentes L. Llobera y E. de Felipe por su apoyo incondicional en la recogida de datos del presente proyecto.

A mi familia en especial a mi esposo y madre, por su paciencia y colaboración en el día a día y permitirme conciliar mi vida profesional con la personal, y sobre todo a mi hijo por ser mi motor de vida y lucha en todo momento.

Y finalmente a todos los pacientes de este trabajo que sin ellos el mismo no hubiera sido factible.

<b>ÍNDICE</b>	<b>Págs.</b>
PRINCIPALES ABREVIATURAS EMPLEADAS.....	6
RESUMEN.....	7
ANTECEDENTES DEL TEMA.....	9
OBJETIVOS.....	14
MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
RESULTADOS.....	26
DISCUSIÓN.....	36
BIBLIOGRAFÍA.....	42
ANEXOS.....	47
TABLAS.....	54
ESQUEMAS.....	69
GRÁFICAS.....	71

## PRINCIPALES ABREVIATURAS EMPLEADAS

BGN	Bacilos gramnegativos
CGP	Cocos grampositivos
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
G-CSF	Factores estimuladores de colonias hematopoyéticas
HGTIP	Hospital <i>Germans Trias i Pujol</i>
IL	Interleukinas
MASCC	Asociación Multinacional de Tratamiento de Soporte en Cáncer
NF	Neutropenia febril
proADM	Proadrenomedullin
PCT	Procalcitonina
QT	Quimioterapia
TNF- $\alpha$	Factor de necrosis tumoral alfa
UHAD	Unidad de hospitalización a domicilio
VPP	Valor predictivo positivo
VPN	Valor predictivo negativo

## I.- RESUMEN

**FUNDAMENTO Y OBJETIVOS:** La escala de la Asociación Multinacional de Tratamiento de Soporte en Cáncer (MASCC) es un instrumento útil para estratificar el riesgo individual de pacientes con fiebre neutropénica (FN) postquimioterapia y cáncer. Hemos validado esta escala en un estudio prospectivo realizado en nuestro centro en pacientes afectados de neoplasia sólida y observado que presenta una elevada sensibilidad para detectar pacientes con riesgo de desarrollar complicaciones o fallecer, pero una especificidad escasa. Con objeto de aumentar la especificidad de esta escala sin disminuir la sensibilidad, se efectuaron modificaciones de la misma en la edad y gravedad de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). **GENERAL:** 1.- Descripción de los episodios de FN según la escala clásica y modificada de MASCC. **ESPECÍFICOS:** 1.- Validar la modificación de esta escala, 2.- Evaluar la utilidad de los marcadores inflamatorios en la estratificación del riesgo individual.

**MATERIAL Y METODOLOGÍA:** Estudio prospectivo de incidencia de NF inducida por QT en pacientes con neoplasia sólida durante 2 años consecutivos. Para la validación de la escala modificada se calcularán sensibilidad y especificidad. Se determinaron procalcitonina (PCT) mediante el kit B.R.A.H.M.S PCT sensitive KRYPTOR, proadrenomedullin (proADM) por el kit B.R.A.H.M.S MR-proADM KRYPTOR, proteína C reactiva (PCR) por el Kit de quimioluminiscencia (LUMItest PCT), y las interleuquinas (IL) 1 beta, 6, 8, 10, 12p70 y TNF- $\alpha$ , por el kit cytometric Bead Array (BD Biosciences).

**RESULTADOS:** Inclusión de 54 episodios de NF. El 50% (27/54) fueron de bajo riesgo. Predominio de BGN (73,3%). 13% fueron bacteriémicos. La sensibilidad y especificidad de la escala modificada de MASCC fue del 56% y 54%,

respectivamente. El recuento bajo de granulocitos solo predicen bacteriemia; y los niveles bajos de IL-12, altos de PCR y de proADM y el tiempo corto de neutropenia a desarrollar complicaciones y/o morir.

**CONCLUSIONES:** La escala modificada de MASCC obtuvo una baja sensibilidad y especificidad. El conteo de granulocitos, niveles de PCR y proADM deberían incluirse en la escala clásica de MASCC para incrementar su sensibilidad y especificidad.

## II.- ANTECEDENTES DEL TEMA

La neutropenia febril (NF) es una complicación frecuente en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia (QT) y su incidencia ha aumentado en los últimos años debido al uso de citostáticos con mayor efecto mielosupresor y a la edad más avanzada de los pacientes que se someten a este tratamiento. Diversos estudios sobre factores pronósticos de la NF han permitido conocer que estos pacientes no constituyen un grupo homogéneo y que el riesgo de complicaciones y mortalidad no es el mismo para todos ellos. En este sentido se han creado escalas de estratificación del riesgo individual que permitan el éxito de pautas de tratamiento alternativas. Para ello la selección correcta de los pacientes es básica y ha sido posible gracias a los estudios que permitieron establecer el riesgo de los episodios febriles y de la neutropenia propiamente dicha, basados en modelos estadísticos formales y en ensayos clínicos. La Asociación Multinacional de Tratamiento de Soporte en Cáncer (MASCC) ha desarrollado un sistema de puntuación para identificar a los pacientes de bajo riesgo (puntuación  $\geq 21$ ). La estratificación del riesgo de estos pacientes prevé el uso de antibióticos por vía oral o el alta precoz mediante el soporte de la hospitalización domiciliaria en pacientes identificados como de bajo riesgo para desarrollar complicaciones graves o morir.

Entre diciembre de 2005 y noviembre de 2006, la Unidad de Enfermedades Infecciosas y el Servicio de Oncología realizaron un estudio prospectivo de incidencia de la NF inducida por quimioterapia en pacientes con neoplasia sólida en el hospital *Germans Trias i Pujol* de Badalona y validaron la escala de MASCC. Se incluyeron de forma consecutiva 80 episodios de NF postquimioterapia que incidieron en 73 pacientes con neoplasia sólida lo que correspondió a una incidencia de 7,6 episodios/1.000 ciclos de QT para el período de estudio. La

sensibilidad y especificidad de la escala de MASCC para detectar pacientes con NF susceptibles de desarrollar alguna complicación y/o morir en relación directa con el episodio fueron del 86,3% (19/22) y del 62% (36/58), respectivamente. El valor predictivo positivo (VPP) o la probabilidad de que un paciente clasificado como de alto riesgo desarrollase complicaciones o falleciera fue del 56% (23/41). El valor predictivo negativo (VPN) o la probabilidad de que un paciente clasificado como de bajo riesgo no desarrollase complicaciones ni falleciera fue del 92,3% (36/39).

En nuestra opinión la edad superior a 60 años en el 43,7% y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en el 20% de los episodios evaluados en nuestro estudio contribuyeron sin duda al incremento relativo de pacientes de alto riesgo de nuestra serie en relación a datos procedentes de otras publicaciones. Con la finalidad de aumentar la especificidad de la escala sin disminuir significativamente su sensibilidad, se efectuaron diversas variaciones de la escala en base a cambios en la edad y la gravedad de la EPOC y se calcularon sensibilidad y especificidad para todas ellas (ver tabla 1). La modificación de la escala que obtuvo una mayor especificidad a expensas de una disminución menor de la sensibilidad fue la que aumentó el umbral de la edad a 65 años en lugar de 60 años y la que precisó como EPOC sólo aquellos pacientes afectados de enfermedad moderada o grave (VEMS<50%). A pesar de ello, la escala modificada de MASCC sigue teniendo una especificidad del 67,2%, es decir que casi un 30% de los pacientes con NF postquimioterapia y neoplasia sólida identificados como de alto riesgo no desarrollarán complicaciones ni fallecerán y por el contrario habrán sido tratados como de alto riesgo mediante ingreso hospitalario y tratamiento antibiótico por vía intravenosa según la escala vigente en la actualidad.

Hemos revisado 19 estudios prospectivos publicados entre 1999 y 2011 <sup>1-19</sup> , dedicados a evaluar diversos marcadores biológicos como indicadores de infección y/o complicaciones graves en pacientes afectados de cáncer y bacteriemia en el contexto de una NF postquimioterapia. Analizados de forma global, estos estudios han incluido 839 episodios de NF que han afectado a 627 pacientes, de los cuales 578 (92,1%) tenían una neoplasia hematológica y 49 (7,8%) una neoplasia sólida. El objetivo de la mayoría de estos estudios (8/11) fue evaluar si los marcadores biológicos eran capaces de distinguir entre infección y no infección en pacientes con FN post QT dada la inespecificidad de las manifestaciones clínicas iniciales. Sin embargo pocos estudios (4/11) se plantearon si los marcadores de inflamación eran capaces de predecir complicaciones en pacientes con NF postquimioterapia y bacteriemia. Los marcadores biológicos evaluados fueron por orden de frecuencia: la proteína C reactiva (PCR), la IL-6, la procalcitonina, la IL-8, y un escaso número de estudios la neopterinina, la amiloide A sérica, la endotoxina y el factor de necrosis tumoral. Un análisis minucioso de estos estudios permite deducir que el nivel de la PCR es capaz de diferenciar fiebre de origen infeccioso aunque a expensas de una sensibilidad y de un valor predictivo positivo (VPP) escasos. Además este marcador fue incapaz de diferenciar entre pacientes bacteriémicos y no. En este sentido no es útil para identificar aquellos pacientes con NF y bacteriemia que desarrollaran complicaciones graves en el curso de dicho episodio infeccioso. Finalmente, un estudio que evaluó el nivel de la PCR al inicio de la quimioterapia (QT) y el primer día de neutropenia destacó un aumento moderado de este marcador. Por lo que se refiere a la IL-6, el incremento de este marcador identifica bien a paciente con NF de origen infeccioso e identifica entre los pacientes bacteriémicos los que desarrollarán complicaciones graves aunque con una

sensibilidad baja. Esto indica que niveles bajos de IL-6 en pacientes con NF y bacteriemia tendrán un buen pronóstico. En lo concerniente a la procalcitonina (PCT), éste es un marcador de inflamación que identifica bien a pacientes con NF y bacteriemia por bacilo gramnegativo pero no a aquellos con una bacteriemia por un microorganismo grampositivo por lo que su especificidad es elevada y su sensibilidad escasa. La IL-8 es capaz de diferenciar entre pacientes con NF de origen infeccioso y no infeccioso y se mantuvo elevado a pesar de haber iniciado el tratamiento antibiótico en 1 estudio en el que se evaluó el seguimiento de este marcador. Estos datos indican que este marcador podría ser útil en pacientes que han recibido tratamiento antibiótico cuando acuden a un departamento de Urgencias. Este marcador identificó con éxito pacientes bacteriémicos con NF que presentaron complicaciones evolutivas en 1 estudio. El adrenomedullin (ADM) es un péptido con 52 aminoácidos, con acción inmunomoduladora, metabólica, vascular (vasodilatador) y bactericida, se ve incrementado en la sepsis y en la neumonía adquirida en la comunidad. Así del ADM se ha obtenido el fragmento medio regional más estable denominado pro-adrenomedullin (proADM) cuyos niveles reflejan directamente la rápida actividad de eliminación de la circulación del ADM y es por ello que el proADM es el fragmento identificado y medible en el plasma de pacientes con sepsis <sup>20,21,22,23,24</sup>. Otros biomarcadores como la neopterina, la amiloide sérica A, la endotoxina y el TNF no fueron capaces de distinguir pacientes con NF de origen infeccioso y no infeccioso ni de identificar aquellos pacientes que no evolucionarían bien aunque los estudios al respecto son escasos<sup>2,6</sup>.

En definitiva la IL-6, la procalcitonina y la IL-8 son marcadores analíticos útiles para identificar pacientes con NF y cáncer que presentaran sepsis y/o un

hemocultivo positivo y en consecuencia creemos podrían ser de ayuda en la estratificación del riesgo individual de pacientes con NF que acuden a un departamento de Urgencias.

La hipótesis de este proyecto es que estos marcadores evaluados de forma conjunta con la escala de MASCC pueden favorecer un incremento de la sensibilidad de la misma sin disminuir su especificidad en la detección de pacientes con FN postquimioterapia y cáncer que tienen un riesgo elevado para desarrollar complicaciones y/o fallecer.

### III.- OBJETIVOS

Objetivo general: Describir las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de la NF inducida por QT en pacientes afectos de neoplasia sólida estratificados según la escala modificada de MASCC.

Objetivos específicos:

- 1.- Validar la modificación de la escala clásica de MASCC en la estratificación de pacientes con neutropenia febril y neoplasia sólida.
- 2.- Evaluar la utilidad de los marcadores inflamatorios en la estratificación del riesgo individual de pacientes con NF postquimioterapia y neoplasia sólida.

## IV.- METODOLOGÍA

### IV.1.-DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio prospectivo de incidencia sobre neutropenia febril postquimioterapia en pacientes con neoplasia sólida.

### IV.2.- ÁMBITO DEL ESTUDIO

Objetivo general y específico 1.- Hospital *Germans Trias i Pujol* de Badalona.

Objetivo específico 2.- *Fundació Institut Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol*

### IV.3.- METODOLOGÍA

#### *Población a estudio*

#### *Criterios de inclusión:*

Se incluirán en el estudio todos aquellos pacientes que consulten al Servicio de Urgencias de nuestro centro durante el período descrito y que presenten los siguientes requisitos:

1. Neoplasia sólida.
2. Fiebre: Temperatura superior a 38,3 °C en una única toma o superior a 38°C durante al menos una hora.
3. Neutropenia: Recuento de neutrófilos inferior a  $0,5 \times 10^9 /L$  o entre 0,5 y  $1 \times 10^9 /L$  si se prevé que el recuento va a disminuir por debajo de  $0,5 \times 10^9 /L$  en las próximas 24-48 horas.
4. Tratamiento actual con quimioterapia

El número aproximado necesario de pacientes a incluir en el estudio es de 160. El período de seguimiento del paciente y por tanto su período de duración en el estudio será de 30 días.

### *Variables a estudio*

1. Variables clínicas: (ver anexo1 protocolo de recogida de datos)

2. Variables analíticas

#### 2.a) Toma de muestras:

A cada paciente se le extraerán 3 tipos de muestras de sangre:

- TUBO HEMATOLOGIA.
- TUBO BIOQUÍMICA
- TUBO PAX GENE, para RNA

#### 2.b) Procesamiento de las muestras:

Las muestras de sangre se centrifugarán para separar el plasma, el suero, el RNA y el DNA.

- TUBO HEMATOLOGIA – Separar plasma y leucos. Centriguar 2500 rpm, 10 minutos y guardar el sobrenadante (PLASMA). Congelar a -80°C.

Con el resto haremos una extracción de DNA de la fracción celular, según protocolo estandarizado. Guardar a -20°C.

- TUBO BIOQUIMICA - Centrifugar 2500 rpm, 10 minutos y guardar el suero. Congelar a -80°C.
- TUBO RNA – Invertir el tubo 8 -10 veces. Congelar a -20 °C, durante 24 horas y después pasar a congelador -80°C.

#### 2.c) Determinación de marcadores de inflamación:

Las alícuotas de plasma y suero se congelarán para su posterior medición de marcadores de inflamación: procalcitonina (PCT) mediante el kit B.R.A.H.M.S PCT sensitive KRYPTOR, proadrenomedullin (proADM) por el kit B.R.A.H.M.S MR-proADM KRYPTOR, proteína C reactiva (PCR) por el Kit de quimioluminiscencia (LUMItest PCT), y las (interleuquina (IL) 1 beta, 6, 8, 10, 12p70 y TNF alfa),

mediante el kit cytometric Bead Array (BD Biosciences). El cytoquine bead array consiste en una mezcla de seis tipos de cuentas del mismo tamaño con distintas intensidades de fluorescencia, en el que la intensidad de fluorescencia es proporcional a la concentración de citocina, siendo esta cuantificada en una curva de calibración. El volumen mínimo requerido para estas mediciones (IL-1 beta, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70 y TNF alfa) estará garantizado por la metodología seguida para la obtención de las muestras.

#### 2.d) Expresión de marcadores moleculares:

##### Quantificación de RNAm Quantification

Se realiza extracción de RNAm a partir del tubo PAX Gene (tratado con RNA later para la preservación de RNA) mediante el kit indicado por la casa comercial.

La concentración de RNA total se determina por espectrofotometría con un equipo nanodrop (Nanodrop Technologies Inc., Wilmington, DE, USA) y se realiza un gel de agarosa desnaturalizante para comprobar la estabilidad del RNA. El RNA total se somete a un tratamiento con Danza con el kit DNA-free (Ambion, Woodward Austin, TX, USA). Posteriormente, 5µg de RNA se retrotranscriben mediante el kit Transcriptor Reverse Transcriptase (Roche Biochemicals, Idaho Falls, ID, USA) según las instrucciones comerciales, utilizando OligodT (Gibco BRL) para obtener cDNA. El análisis cuantitativo de los marcadores de inflamación (interleucinas) se realiza mediante PCR en tiempo Real LightCycler™ System (Roche Biochemicals, Idaho Falls, ID, USA). Real-time PCR se realiza en capilares de cristal en un volumen de 10µl en presencia de 1µl de tampón de reacción 10X (Taq Polymerase, dNTPs and SYBRGreen), 1µl de cDNA (o agua como control negativo), MgCl<sub>2</sub> a una concentración final de 0,8mM y primers a una concentración final de 0,5µM.

En la PCR, un único pico está presente en el análisis de las curvas de melting, correspondiendo a una única banda de un tamaño concreto en un gel de agarosa con un marcador de peso molecular. La expresión de mRNA de hipoxantina guanina fororibosil tranferasa (HPRT) se analiza en cada muestra para normalizar la eficiencia de la síntesis de cDNA y la cara de RNA. Se obtendrá un ratio basado en la expresión de HPRT mRNA en cada muestra.

Respecto a la determinación de PCT el método es de inmunoanálisis homogéneo y se basa en la tecnología TRACE (Time – Resolved Amplified Cryptate Emission), que mide la señal que es emitida desde un inmunocomplejo con retardo de tiempo. Los conjugados y la muestra son dispensados en la placa de reacción y la señal emitida se mide periódicamente. Las muestras con concentraciones mayores que el intervalo de medición directa, son identificadas en los primeros minutos de incubación, diluidas automáticamente y re-ensayadas. Tras la medición de la señal fluorescente, los datos obtenidos del software se comparan con la curva estándar memorizada.

En la determinación de proADM el método es un fluoroinmunoensayo homogéneo y el sistema usa la tecnología TRACE (Time – Resolved Amplified Cryptate Emission) y se basa en energía no radioactiva transferida entre el donante, la larga vida del fluorophoro Europium Cryptate (EuC) y el receptor la Cyanina (Cy5). En un inmunoensayo sándwich el EuC y Cy5 encuentran los anticuerpos específicos. El EuC es excitado a 337 nm por nitrógeno laser y la energía es transferida a el Cy5 el cual remite a 665 nm, así usando selección espectral elimina la señal de grupo de la media y selecciona la específica señal.

## *Metodología de la recogida de datos y fuentes de información*

A todo paciente con fiebre neutropénica deberá realizarse:

1. Examen físico completo (despistaje foco infecciosos dentario o rectal)
2. Pruebas complementarias

### 2.1. No microbiológicas:

Analítica general (incluir ionograma, función renal, función hepática y sedimento de orina).

Extracción de 3 tubos para marcadores inflamatorios en el orden que se indica (1º hematología, 2º bioquímica y 3º tubo especial para extracción de RNA), antes de iniciar tratamiento antibiótico, etiquetados (etiqueta del paciente) y con hora de recogida (+ 4°C). Estas muestras se enviarán los días hábiles de 9 a 17 horas por tubo neumático a los nºs 11, 12 ó 13 y con papel que indique "a la atención de Marian García Núñez" y el "nombre del paciente". Si la extracción de estas muestras se realiza a partir de las 17 h o en Sábado o Domingo, las muestras permanecerán en nevera a +4°C y se enviarán el próximo día hábil por la mañana del mismo modo.

### 2.2. Microbiológicas:

2 hemocultivos periféricos (si portador de un reservorio, hemocultivo (aerobio) a partir del dispositivo). Realizar los hemocultivos a través de reservorio y sangre periférica en el mismo tiempo e indicar en la petición la procedencia (reservorio o periféricos).

Urocultivo (incluso en ausencia de síntomas o signos de infección).

Otros tipos de cultivos (esputo, frotis nasal, heces o LCR,...) sólo si signos o síntomas de infección a dicho nivel.

Frotis nasal y rectal si el paciente procediera de otro centro hospitalario, de la UCI de otro centro en el último año, ha recibido cefalosporinas o quinolonas en el último mes, o ha estado ingresado en nuestro centro los últimos 3 meses.

### 2.3. Radiológicas: Rx simple de tórax

3. Firma del consentimiento informado (ver anexo 2)
4. A su llegada a Urgencias de este centro, el paciente deberá ser evaluado por el médico de guardia según los criterios que se exponen a continuación:

4.1.- Sin foco clínico aparente: El paciente deberá ser evaluado según escala de MASCC antes de iniciar tratamiento antibiótico.

### ESCALA DE MASCC

VARIABLE	SI	NO
Síntomas atribuibles a enfermedad actual <sup>a</sup>		
- Moderados(2,3,4 OMS)	+ 3	
- Leves o sin (1 OMS)	+ 5	
Hipotensión <90/50		+ 5
EPOC <sup>b</sup>		+ 4
Tumor sólido o no infección fúngica previa	+ 4	
Origen intrahospitalario		+ 3
Deshidratación		+ 3
Edad<60 años	+ 2	

a: éstos son síntomas de gravedad de enfermedad a su llegada al hospital según escalas analógicas visuales. (sin, leves, moderados, graves o moribundo)

b: bronquitis crónica activa, enfisema, disminución de la capacidad pulmonar forzada, oxigenoterapia crónica, corticoides y/o broncodilatadores.

#### 4.1.1) SI ESCALA DE MASCC $\geq$ 21 (paciente de bajo riesgo):

- Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg cada 8 horas vía oral  
+  
Ciprofloxacino 750 mg cada 12 horas vía oral
- Alta hospitalaria a domicilio. Control ambulatorio.

➤ Si alergia a penicilina:

- Moxifloxacino 400 mg/24 horas vo + Aztreonam 2g/8 horas vía iv. (En función de la evolución y los resultados microbiológicos valorar retirar el Aztreonam las 48-72 horas)

- Traslado a la Unidad de Hospitalización a Domicilio

4.1.2) SI ESCALA DE MASCC < 21 (paciente de riesgo alto):

El paciente deberá ser evaluado según la escala de MASCC modificada que ha continuación se expone:

#### ESCALA DE MASCC MODIFICADA

VARIABLE	SI	NO
Síntomas atribuibles a enfermedad actual <sup>a</sup>	+ 3	
- Moderados(2,3,4 OMS)	+ 5	
- Leves o sin (1 OMS)		
Hipotensión <90/50		+ 5
<b>EPOC moderado- grave</b>		+ 4
Tumor sólido o no infección fúngica previa	+ 4	
Origen intrahospitalario		+ 3
Deshidratación		+ 3
<b>Edad&lt;65 años</b>	+ 2	

4.1.3) Escala de MASCC modificada ≥ 21

➤ Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg cada 8 horas vía oral  
+  
Ciprofloxacino 750 mg cada 1 horas vía oral

➤ Observación un UCE/USU durante 48 horas con tratamiento vía oral.

➤ Si buena evolución clínica y analítica → Traslado a Unidad de Hospitalización a Domicilio. Si no fuera posible el traslado, completará tratamiento por VO en el hospital.

➤ Si mala evolución clínica y analítica → Ingreso hospitalario

➤ Si alergia a penicilina: Moxifloxacino 400 mg cada 24 horas VO  
+  
Aztreonam 2g cada 8 horas IV  
(en función de la evolución y los resultados microbiológicos valorar retirar el Aztreonam las 48-72 horas y traslado a la Unidad de Hospitalización a Domicilio)

4.1.4) Escala de MASCC modificada < 21

> 100 gránulos  
y hemod.estable  
1 ó 2 fármacos

< 100 gránulos  
o hemod.Inestable  
2 fármacos

Riesgo de infección  
por grampositivo<sup>a</sup>

↓  
<sup>b</sup> Cefepime  
+/-  
Amikacina<sup>c</sup>

↓  
Cefepime  
+  
Amikacina<sup>c</sup>

↓  
Asociar Vancomicina

a: Cuadro clínico sugestivo de infección de catéter  
Paciente portador de catéter tunelizado o reservorio intravascular hemodinámicamente inestable.

Colonización por SARM

Hemocultivos positivos para grampositivo pendiente de identificación y antibiograma

b: Si a las 48 horas el paciente presenta estabilidad clínica y analítica así como hemocultivos negativos, valorar bomba de cefepime y traslado a la UHAD para completar 5 días de tratamiento.

c: En pacientes con deterioro de función renal considerar aztreonam

En todas las situaciones previstas en el apartado 1 (sin foco infeccioso aparente) y siempre que las pruebas microbiológicas sean negativas, se mantendrán las pautas terapéuticas un mínimo de cinco días y siempre tras 48 horas de apirexia y cifra de gránulos > 500/ml.

Control ambulatorio de los pacientes enviados a domicilio en CCEE de UMI (1ª planta) Dra. ML. Pedro-Botet (Martes 8:30 a 12:30 horas) o Dra. E. Vizueté (Miércoles 12 a 14 horas) sin petición de día ni hora.

#### 4.2.- Con síntomas de foco infeccioso aparente

TIPO DE INFECCION	TTO IDEAL	ALTERNATIVA
<b>Neumonía</b> <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. viridans</i> <i>Ps. aeruginosa</i>	Cefepime o + amikacina <sup>a</sup> Imipenem	ciprofloxacino+amikacina <sup>a</sup> +vancomicina
<b>Mucositis grave</b> (grado III-IV) <i>S. viridans</i> BGN	Cefepime o +/- amikacina <sup>a</sup> Imipenem	ciprofloxacino+vancomicina <sup>a</sup> +amikacina
<b>Signos clínicos de infección catéter</b>	Asociar vancomicina	teicoplanina

PCN, *S.aureus* y BGN

a: en pacientes con deterioro de función renal, considerar aztreonam

#### *Aspectos estadísticos*

**Objetivo general:** Se efectuó un análisis descriptivo de las variables que se especifican en el anexo 3 expresadas en porcentajes y medias.

**Objetivo específico 1:** Para la validación de la escala de MASCC modificada se calcularan la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de la prueba definida en este estudio como alto riesgo (prueba positiva) y bajo riesgo (prueba negativa) para complicaciones y para mortalidad por separado y de forma combinada. Se interpretará que un paciente ha desarrollado complicaciones cuando presente al menos una de las complicaciones que se describen a continuación:

- Hipotensión con una determinación de TAS < 90 mmHg o necesidad de aminos.
- Fracaso respiratorio con una PO<sub>2</sub> < 60 mm Hg o necesidad de ventilación mecánica.

- Necesidad de ingreso en la Unidad de Críticos.
- Coagulación intravascular diseminada.
- Alteración del estado mental o confusión
- Presencia de signos clínicos o radiológicos de insuficiencia cardiaca que requiere tratamiento médico.
- Aparición de sangrado grave que requiere de transfusión de concentrado de hematíes.
- Arritmia o cambios electrocardiográficos que requieren tratamiento.
- Signos clínicos o analíticos de insuficiencia renal que requieren tratamiento ya sea mediante sueroterapia, diálisis u otra intervención.
- Cualquier otra complicación juzgada como seria y clínicamente significativa por el investigador.

Por lo que se refiere al análisis de la sensibilidad y especificidad de la prueba para predecir la mortalidad, sólo se incluirán aquellos que fallezcan en relación directa con el episodio de NF. Para el cálculo de estos parámetros estadísticos se utilizaran las fórmulas siguientes:

Resultados de la prueba	Clasificación de los individuos según el criterio de referencia		
	Enfermos	No enfermos	Total
Positivo	a	B	n <sub>1</sub>
Negativo	c	D	n <sub>2</sub>
Total	m <sub>1</sub>	m <sub>2</sub>	N

$$\text{SENSIBILIDAD} = a/m_1 \times 100$$

$$\text{ESPECIFICIDAD} = d/m_2 \times 100$$

$$\text{VALOR PREDICTIVO POSITIVO} = a/n_1 \times 100$$

$$\text{VALOR PREDICTIVO NEGATIVO} = d/n_2 \times 100$$

**Objetivo específico 2:** Para evaluar la utilidad de los marcadores inflamatorios en la estratificación del riesgo individual de los pacientes con fiebre neutropénica y neoplasia sólida se efectuará un estudio multivariante para evaluar si la alteración de algunos de los marcadores se asocia de forma significativamente más frecuente al desarrollo de las complicaciones y/o muerte. Se calculará la Odds Ratio de aquellos marcadores inflamatorios asociados de forma independiente a la posibilidad de desarrollar complicaciones y/o muerte y se incluirá dicho valor en la puntuación de la escala de MASCC. Finalmente y para validar la inclusión de estos parámetros biológicos en la escala de MASCC se calculará de nuevo sensibilidad y especificidad de la misma para complicaciones y/o muerte.

## V.- RESULTADOS

### *1.- Análisis descriptivo, epidemiológico, clínico y microbiológico de la serie global de la NF.*

Durante el período de estudio se incluyeron consecutivamente 54 episodios de NF posquimioterapia que incidieron en 50 pacientes.

La tabla 1 muestra los datos demográficos, los relativos al cáncer y al tratamiento citostático. De los episodios de NF evaluados, un 57,4% (31/54) fueron hombres, con una edad media de 60,4 años (intervalo, 33-79) y el 94,4% (51/54) de los episodios fueron de origen comunitario. El cáncer de pulmón 44,4% (24/54) y el cáncer de mama 14,8% (8/54) fueron los más prevalentes. Los tumores sólidos estuvieron en fase metastásica en el 57,4% (31/54). La QT paliativa se administró en el 61,1% (33/54) de los episodios y el nadir (intervalo de tiempo medio desde el último ciclo QT hasta el episodio de NF) fue de 8,1 días (intervalo, 2-18 días).

La tabla 2 muestra los factores de riesgo individual diferentes al cáncer y las escalas de MASCC, MASCC modificada y Talcott para la estratificación del riesgo individual. De esta manera, la neumopatía crónica (EPOC) con un 16,6% (9/54) y cardiopatía con un 11,1% (6/54) fueron las enfermedades más frecuentemente asociadas a los tumores sólidos. El 44,4% (24/54) de los pacientes recibieron radioterapia concomitante, el 12,9% (7/54) habían sido sometidos a un procedimiento quirúrgico en los últimos 3 meses, y también recibieron corticoterapia las últimas 3 semanas, antibioticoterapia previa y G-CSF previo en un 22,2% (12/54), 16,6% (9/54) y 20,3% (11/54), respectivamente.

Al estratificar los episodios según las escalas de riesgo individual, la escala Talcott identificó 16 (29,6%) episodios de bajo riesgo. Por su parte, la escala de MASCC identificó 27 (50%) episodios de bajo riesgo y 27 (50%) episodios de alto

riesgo. En el esquema 1 se muestran los dos grupos de riesgo con los episodios respectivos que fueron de alta a domicilio, ingreso a UCE/USU o a hospitalización general en el Servicio de Oncología, y también los motivos por los que no se dieron de alta a domicilio o traslado a UHAD según el caso. Así en el grupo de bajo riesgo el 14,8% (4/27) de los episodios fue dado de alta a domicilio, el 55,5% (15/27) fueron ingresados en UCE/USU y el 29,6% (8/27) ingresaron a planta de Oncología. Los pacientes del grupo de bajo riesgo que no fueron dados de alta a domicilio se debió en su mayoría por reticencia médica en 11 episodios, seguidos por toxicidad de QT y síntomas tumorales en 4 cada uno, mucositis grave en 2, y finalmente por comorbilidad y alergia a penicilina en 1 episodio cada uno. Por otra parte, tras aplicar la escala de MASCC modificada al grupo identificado de alto riesgo, el 22,2% (6/27) pasaron a ser de bajo riesgo y el 77,7% (21/27) se mantuvieron como de alto riesgo. Del grupo de bajo riesgo por la escala de MASCC modificada se observó que al día + 2 sólo 1 paciente fue trasladado a UHAD y los otros 5 se mantuvieron ingresados en la planta en 3 casos por reticencia médica y en 2 por mala evolución clínica. Del grupo que se mantuvo igual como de alto riesgo 4 pacientes fueron trasladados a UHAD y los 17 restantes permanecieron ingresados.

En la tabla 3 se presentan los datos correspondientes a la situación clínica y al número de neutrófilos al inicio del episodio de NF. Así un 68,5% (37/54) presentaron fiebre mayor 38° al momento del episodio y en un 5,5% (3/54) el mismo se presentó en forma de shock séptico. La media del conteo de neutrófilos que presentaron los pacientes el día 1 del episodio fue de 255,3 (intervalo, 0-832) y un 35,1% (19/54) tuvieron menos de 100 granulocitos.

Los marcadores de inflamación que fueron determinados al inicio del episodio de NF fueron IL-1B, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- $\alpha$ , PCR, PCT y proADM. Los niveles de concentración de las IL y TNF- $\alpha$  fueron expresadas en pg/ml, de PCR en mg/l, de PCT en ng/ml y de proADM en nmol/l. En la tabla 4 se muestra el número total de marcadores de inflamación, siendo los niveles de PCR los que más se determinaron en toda la serie en un 59,2% (32/54), seguidos de PCT en un 57,4% (31/54), luego de proADM en un 53,7% (29/54), las IL-6 e IL-8 en un 51,8% (28/54) cada uno, la IL-10 en un 35,1% (19/54), la IL-1B en un 33,3% (18/54), y finalmente las IL-12 y TNF- $\alpha$  en un 29,6% (16/54) cada uno. En la tabla 5 se demuestran las medias de los niveles de concentración alcanzados de estos parámetros biológicos. Así la media de los niveles de IL-1B fue de 6,81 pg/ml (intervalo, 1,23 - 12,26), de IL-6 de 277,02 pg/ml (intervalo, 19,74 – 2243,08), de IL-8 de 309,28 pg/ml (intervalo, 18,15 – 2671,89), de IL-10 de 11,12 pg/ml (intervalo, 1,5 – 31,14), de IL-12 de 6,90 pg/ml (intervalo, 1,27 – 12,16), de TNF- $\alpha$  de 6,09 pg/ml (intervalo, 1,22 – 9,12), de PCR 166,50 mg/l (intervalo, 10 – 462), de PCT 3,94 ng/ml (intervalo, 0,03 – 44,16) y de proADM 1,88 nmol/l (intervalo, 0,61 – 9,54).

La tabla 6 muestra los datos del tipo de episodio de NF documentado. En 29 (53,7%) episodios no se obtuvo documentación clínica ni microbiológica del origen de la infección, en 10 (18,5%) existió documentación clínica y en 15 (27,8%) se obtuvo documentación microbiológica. En el subgrupo de episodios con documentación clínica se observó predominantemente que 6 (60%) episodios tenían una infección respiratoria y 2 (20%) de piel y partes blandas. En la tabla 7 y 8 se describe la distribución de los episodios microbiológicamente confirmados por microorganismos, por tipo de muestra positiva y por origen de la infección. Así en la

tabla 7 se muestra la distribución de los microorganismos aislados y las muestras respectivas de procedencia. Los BGN constituyeron el 73,3% (11/15) de todas las muestras positivas, los CGP el 20% (3/15) y los hongos (*Candida spp*) un 6,6% (1/15). Entre los BGN los más frecuentes fueron *E. coli* y *P. aeruginosa*, ambos en igual proporción del 26,6% (4/15), seguidos de *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* y *Citrobacter braakii* en un 6,6% (1/15) cada uno. Entre los CGP, el *S. aureus* se aisló en un 20% (3/15) de las muestras positivas, seguido de *Streptococcus pyogenes* en un 6,6% (1/15). De igual forma, el análisis de los microorganismos por muestras demostró que los gérmenes más frecuentemente aislados en hemocultivos fueron *E. coli* con un 42,8% (3/7), seguidos de *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Citrobacter braakii* y *S. pyogenes* en un 14,2% (1/7). Respecto a los urocultivos, el microorganismo predominante fue *P. aeruginosa* en un 40% (2/5), seguido de *E. coli* y *P. mirabilis* en una sola muestra (20%) cada uno. Las muestras con menor índice de positividad fueron de piel y/o partes blandas, donde el estudio de dos muestras por biopsia de piel y cultivo de exudado de la herida cutánea aisló *S. aureus* en cada uno respectivamente; y finalmente en una sola muestra de esputo se detectó *P. aeruginosa*. En la tabla 8 se analizó el origen de los episodios microbiológicamente documentados y se observó que la bacteriemia primaria predominó en un 40% (6/15), seguido del tracto urinario 33,3% (5/15), piel y partes blandas 13,3% (2/15), y en menor proporción tracto respiratorio y gastrointestinal en un 6,6% (1/15) cada uno. Así podemos decir que de los 54 episodios de NF incluidos en este estudio 7 (13%) fueron bacteriémicos, y que con respecto a los episodios microbiológicamente documentados un 46,6% (7/15) fueron bacteriémicos.

En la tabla 9 se demuestra los episodios bacteriémicos en relación a escala de MASCC clásica y MASCC modificada. Se observó que de los 7 episodios bacteriémicos determinados en este estudio 1 tuvo como origen de infección el tracto urinario y los 6 restantes fueron bacteriemias primarias. Por otra parte los 7 episodios bacteriémicos se identificaron en pacientes de alto riesgo según la escala de MASCC clásica, es decir en el grupo de pacientes con mayor riesgo de desarrollar una complicación clínica y/o muerte. Al estratificar este grupo de pacientes de alto riesgo según escala de MASCC modificada se observó que 2 episodios bacteriémicos (correspondiendo a bacteriemias primarias) pasaron al grupo de bajo riesgo, mientras que los episodios restantes se mantuvieron igual como de alto riesgo. Así los pacientes con bacteriemia no sólo tuvieron una puntuación baja en la escala de MASCC (17 vs 21.4) sino que además se observó un recuento de granulocitos significativamente bajo (142.8 vs 275.7) con respecto a los que no la presentaron, respectivamente.

De los 54 episodios de NF un 44,4% presentaron mucositis. Respecto a la forma de administración de la antibioticoterapia inicial un 31,5% (17/54) recibieron tratamiento oral y el resto 68,5% (37/54) tratamiento endovenoso, pero en relación a la escala de MASCC clásica en el grupo de bajo riesgo fue del 63% (17/27) para la administración oral y del 37% (10/27) para la vía endovenosa, por el contrario en el grupo de alto riesgo toda la administración fue endovenosa. La media global de duración del tratamiento antibiótico fue de 14,9 días (intervalo, 3-100), no obstante fue de 10,2 días en el grupo de bajo riesgo y de 19,7 días en el grupo de alto riesgo. El uso inicial de G-CSF junto a antibioticoterapia se determinó en un 61,1% (33/54) de los episodios.

En la tabla 10 se muestran las complicaciones clínicas graves evolutivas al día +30 del estudio, presentando hipotensión arterial (TAs <90 mmHg) o requerimiento de aminas un 11,1% (6/54) de los enfermos, fracaso respiratorio (pO<sub>2</sub> <60 mmHg) o necesidad de VMNI un 5,6% (3/54), UCI un 3,7% (2/54), alteración del estado mental o confusión un 9,3% (5/54), ICC descompensada un 1,9% (1/54), sangrado grave que requirió transfusión de concentrado de hematíes un 9,3% (5/54), arritmias o cambios electrocardiográficos que precisaron tratamiento un 1,9% (1/54), insuficiencia renal que precisó de sueroterapia o diálisis un 24,1% (13/54), y finalmente con CID no se evidenció ningún episodio.

Otros factores que se analizaron al día +30 fueron la curación del episodio de NF que se observó en un 92,6% (50/54) de los casos, reingreso por empeoramiento respecto al episodio de NF en un 7,4% (4/54), permanecieron todavía ingresados por el episodio en un 5,6% (3/54), y un exitus indirectamente relacionado. En el esquema 2 se analizan los episodios de NF según el grupo de riesgo y las complicaciones graves evolutivas y/o muerte directamente relacionadas a NF. Así en el grupo de bajo riesgo que fue dado de alta a domicilio no se detectaron complicaciones graves ni muerte, los pacientes ingresados en UCE/USU y planta de Oncología se evidenció alguna complicación en el 40% (6/15) y 50% (4/8) de los casos, respectivamente, con una muerte en el grupo de ingresados en planta. En el grupo que paso a bajo riesgo tras aplicarse la escala de MASCC modificada se determinó 2 complicaciones en los pacientes que permanecieron ingresados (n=5) y no así en el único paciente que se trasladó a UHAD. Los que permanecieron igual de alto riesgo tras la escala de MASCC modificada el 47% (8/17) de los ingresados en planta desarrollaron alguna complicación y también se determinaron 2 muertes relacionadas al episodio de NF,

y en cuanto al grupo que si se trasladó a UHAD el 75% (3/4) también presentaron complicaciones. En general, de los 54 episodios de NF se determinó que el 42,6% (23/54) desarrolló al menos una complicación severa evolutiva, y que con respecto a los grupos de riesgo el 37% (10/27) se presentaron en el de bajo riesgo y el 48,1% (13/27) en el de alto riesgo. La tasa de mortalidad global fue del 14,8% (8/54) y la directamente relacionada con la NF fue del 5,7% (3/54) en este estudio, donde el 3,7% (1/27) fue en el grupo de bajo riesgo y el 7,4% (2/27) en el de alto riesgo.

La estancia media hospitalaria global fue de 12,5 días (intervalo, 1-150), sin embargo respecto a la escala de MASCC fue de 5,85 días (intervalo, 1-23) para el grupo de bajo riesgo y de 19,26 días (intervalo, 3-150) para el de alto riesgo.

## *2.- Validación de la escala de MASCC modificada en la estratificación individual del riesgo de NF.*

La sensibilidad y especificidad de la modificación de la escala clásica de MASCC para detectar pacientes con riesgo de desarrollar alguna de las complicaciones mencionadas en el apartado “análisis estadístico – objetivo específico 1” fue del 55 % (11/20) y del 52,9 % (18/34), respectivamente. El VPP o la probabilidad de que un paciente clasificado como de alto riesgo presentara complicaciones fue del 40,7% (11/27). El VPN o la probabilidad de que un paciente clasificado como de bajo riesgo no presentase complicaciones fue del 66,6% (18/27).

La sensibilidad y especificidad de la escala de MASCC modificada para detectar pacientes con NF susceptibles de morir fue del 66,6% (2/3) y del 50,9% (26/51), respectivamente. El VPP o la probabilidad de que un paciente clasificado

como de alto riesgo falleciera fue del 7,4% (2/27). El VPN o la probabilidad de que un paciente clasificado como de bajo riesgo no falleciera fue del 96,2% (26/27).

La sensibilidad y especificidad de la modificación de la escala clásica de MASCC para detectar pacientes con NF y con riesgo de desarrollar alguna complicación y/o morir en relación directa con el episodio fue del 56% (13/23) y del 54% (17/31), respectivamente. El VPP o la probabilidad de que un paciente clasificado como de alto riesgo presentara complicaciones o falleciera fue del 48% (13/27). El VPN o la probabilidad de que un paciente clasificado como de bajo riesgo no presentase complicaciones ni falleciera fue del 62% (17/27). En la tabla 11 se resumen todos los valores obtenidos.

### *3.- Análisis de la utilidad de los marcadores de inflamación y de otras variables numéricas (gránulos, Nadir y puntuación de MASCC) en la estratificación del riesgo individual de pacientes con NF.*

Se asociaron los niveles de concentración de los parámetros biológicos antes mencionados en el apartado de “resultados – tabla 5” con el hecho de haber presentado bacteriemia y al menos una complicación clínica grave y/o morir. Se utilizó el “test de U de Mann-Whitney”, “prueba de Levene” y “curvas ROC”.

#### *a) Valor predictivo de bacteriemia*

Se observó que ninguno de los marcadores predecía bacteriemia pues al describir la agrupación de IL-12 y TNF- $\alpha$  de sus 16 determinaciones sólo 1 se asoció a bacteriemia, de IL-10 (n=19) 1 bacteriemia, de IL-6 (n=28) 3 bacteriemias, de IL-1B (n=18) 1 bacteriemia, de IL-8 (=28) 3 bacteriemias y finalmente de PCR (n=32) 5 bacteriemias. Sólo se observó con el recuento inicial bajo de granulocitos. En la tabla 12 se muestran los datos relacionados.

### *b) Valor predictivo de complicaciones y/o muerte*

Con respecto a si presentarán al menos una complicación clínica severa y/o muerte se demostró que las concentraciones altas de proADM, bajas de IL-12 (5.8 vs 10.1) con una significancia estadística de  $p < 0.001$  (IC 95% -7,11 – -1,47), una alta concentración de PCR (274.6 vs 101.6), el tiempo corto de neutropenia (7 vs 9 días) y una puntuación baja en la escala de MASCC (19.7 vs 21.6) pueden predecirlas. Así al describir la asociación de IL-12 de sus 16 determinaciones en 12 episodios se asociaron a una complicación grave y/o muerte y de PCR (n=32) en 12 episodios. No se demostró así con el resto de parámetros biológicos como PCT (n=31) y proADM (n=29) asociada en 16 episodios cada uno, TNF- $\alpha$  (n=16) en 10 episodios, IL-10 (n=19) en 12 episodios, IL-6 e IL-8 (n=28) en 15 episodios cada una, e IL-1B (n=18) en 12 episodios. En la tabla 13 se demuestran las relaciones.

#### *Reevaluación de IL-12, PCR, proADM y puntuación de MASCC por curvas ROC*

Se calculó el cut-off de IL-12, PCR, escala de MASCC y proADM mediante las curvas ROC el cual correspondió a  $\leq 10$  (sensibilidad 91%, especificidad 50%),  $\geq 100$  (sensibilidad 91-100%, especificidad 65%), 23 (sensibilidad 80%, especificidad 40%) y  $\geq 1$  (sensibilidad 81%, especificidad 53%), respectivamente. Se muestran en la tabla 14, el gráfico 1, gráfico 2, gráfico 3 y gráfico 4, respectivos.

#### *c) Estudio comparativo pacientes con alto y bajo riesgo en la escala de MASCC*

En la tabla 15 se muestran las relaciones correspondientes de los dos grupos de riesgo en primer lugar con ILs, PCT y proADM donde no se observó significancia por corresponder a uno u otro grupo de riesgo. En otro aspecto el

número inicial de gránulos y el nadir no difirió significativamente entre los dos grupos.

## VI.- DISCUSIÓN

El estudio de FN en la última década ha tenido un gran impacto clínico tras la introducción de la escala de MASCC en la valoración del riesgo individual de este tipo de pacientes a desarrollar complicaciones clínicas y/o muerte.

En nuestro trabajo los pacientes con NF por QT y con tumores sólidos tuvieron una distribución por edad media y sexo similar en hombres y mujeres como se describe por Klastersky et al <sup>25</sup>. Los tipos de tumores predominantes correspondieron a pulmón y mama, en su mayoría estuvieron en fase metastásica, la QT paliativa fue prevalente y el nadir fue de un promedio de 8,1 días como se refleja en los trabajos de Talcott et al <sup>26</sup> y Gayol et al <sup>27</sup>.

Tras estratificar los episodios según las escalas de riesgo individual se pudo identificar que exactamente la mitad de los pacientes correspondieron al grupo de bajo riesgo según la escala clásica de MASCC con cierta similitud a lo descrito por Souza et al <sup>28</sup> pero en pacientes hematológicos y con cierta discrepancia en otros trabajos donde el mayor número se presenta en el grupo de bajo riesgo como lo describe Innes et al <sup>29,30</sup>. Del grupo de bajo riesgo de la escala de MASCC clásica se observó que sólo 4 pacientes fueron dados de alta a domicilio y el resto no fue así, esto debido en su mayoría a reticencia médica y toxicidad QT más síntomas tumorales y mientras que en el grupo de alto riesgo tras aplicar la escala de MASCC modificada se observó que la mayoría de ese grupo se mantuvo como alto riesgo (21 vs 6) y que tanto en el grupo de alto y de bajo riesgo una menor proporción fue derivada a UHAD (4 vs 5, respectivamente) debido también a reticencia médica y a mala evolución clínica, así hay estudios que han validado diversas escalas y que de igual forma con nuestra escala modificada de MASCC han pasado de ser pacientes de alto riesgo a bajo riesgo en una proporción relativa

como se describe en Souza et al <sup>28</sup> . Y que al evaluar las complicaciones graves evolutivas al día +30 se observó que al menos una complicación fue evidenciada en 23 episodios (predominando la insuficiencia renal e hipotensión arterial), de las cuales 10 se documentaron en el grupo de bajo riesgo (no en altas a domicilio) y 13 en el de alto riesgo. Y con respecto al hecho de morir en relación directa al episodio de NF se documentaron un total de 3 muertes, donde 1 episodio fue en el ingreso hospitalario del grupo de bajo riesgo y 2 episodios en el grupo de alto riesgo de MASCC modificada, así se describe en el trabajo de Paganini et al <sup>31</sup> una escala de mortalidad que se relaciona directamente con los episodios de NF.

En la determinación de los marcadores de inflamación los niveles de concentración que más se obtuvieron fueron de PCR, seguidos de PCT y proADM, las IL-1B, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 y TNF- $\alpha$  se determinaron en menor proporción.

Los episodios de NF se clasificaron según FOD, con documentación clínica y documentación microbiológica como en la mayoría de los trabajos <sup>2,5,6,7,14,15,16,18,19</sup> . La infección del tracto respiratorio seguido de la de piel y partes blandas fueron los que predominaron en la documentación clínica. Respecto a la documentación microbiológica se aislaron un total de 15 microorganismos, así fue el grupo de BGN el que prevaleció en un 73,3% donde *E. coli* y *P. aeruginosa* fueron detectadas en su mayoría en un 26,6% cada una; luego predominó el grupo de CGP en un 20% donde *S. aureus* correspondió al 13,3%; y finalmente hongos 6,6%, así al comparar nuestro trabajo con ciertas revisiones se observa que en ellas predomina en mayor proporción los grampositivos y a la cabeza por *S. aureus* probablemente dentro de las complicaciones evolutivas durante el ingreso <sup>15,16,18,19,31</sup> . Las muestras de las que se obtuvieron los microorganismos en su

mayoría fueron sanguíneas (n=7) y correspondieron a su vez a la confirmación de bacteriemias primarias en 6 de ellas y sólo una bacteriemia fue de origen urinario.

Al relacionar los episodios bacteriémicos con la escala clásica de MASCC se observó que todos ellos sucedieron en pacientes del grupo de alto riesgo (MASCC <21), y tras aplicarles la escala modificada de MASCC sólo 2 pacientes pasaron al grupo de bajo riesgo (MASCC  $\geq$ 21) y correspondieron a bacteriemias primarias; en este aspecto el trabajo realizado por Souza et al <sup>28</sup> en relación a un modelo de infecciones complejas destacó el hecho de pasar pacientes del grupo de bajo riesgo al de alto riesgo e inclusive en una buena proporción que con respecto a la escala de MASCC modificada.

La forma de administración de la antibioticoterapia inicial fue predominantemente endovenosa 68,5% y que correspondió en su totalidad al grupo de alto riesgo, mientras que en el grupo de bajo riesgo predominó la administración oral. La media de duración global del tratamiento fue de 14,9 días y de 10,2 días en el grupo de bajo riesgo. La tasa de mortalidad global fue del 14,8% y la directamente relacionada con el episodio de NF fue del 5,7% (3/54). Con una estancia media hospitalaria global de 12,5 días y de 5,8 días respecto al grupo de bajo riesgo, así se correlacionó con Innes et al<sup>29</sup>.

Tras el análisis estadístico respectivo para validar la escala modificada de MASCC, se obtuvo que la sensibilidad y especificidad de la misma para detectar pacientes con NF y con riesgo de desarrollar alguna complicación y/o morir fue del 56% y 54%, respectivamente, y que al relacionarse con las diferentes escalas creadas en los últimos años<sup>28,31,32</sup> ésta demostraría una baja sensibilidad y especificidad para predecir complicaciones y/o muerte. Estos resultados se podrían explicar tras hacer una revisión de las variables de la escala clásica de MASCC y

nuestros datos obtenidos podemos decir que al existir en nuestra serie un número frecuente de pacientes (n=22) con edad <60 años, la mayoría no EPOC (n=45) y comunitarios (n=51) significaría que la puntuación saldrá más positiva, es decir con mayor puntuación en la escala de MASCC y por tanto la sensibilidad y especificidad estarían bajas.

En cuanto a la utilidad de los marcadores de inflamación no se pudo demostrar que los parámetros biológicos predijesen bacteriemia y del resto de variables numéricas la puntuación baja en la escala de MASCC y un recuento bajo de granulocitos si que lo predecían. Por otra parte los niveles de concentración bajos de IL-12 y altos de PCR y proADM con una puntuación también baja en la escala de MASCC y corto tiempo del período de neutropenia predicen complicación grave y/o muerte. Al revisar la bibliografía no se ha documentado ningún tipo de trabajo sobre proADM como marcador de predicción de complicaciones en NF inducida por QT y por el contrario se ha descrito su fisiopatología, sus múltiples propiedades y consecuentemente el hecho de predecir severidad y mortalidad de pacientes sépticos y con neumonía adquirida en la comunidad <sup>20,21,22,23,24</sup>. Con respecto a las ILs, PCT y TNF- $\alpha$  existen muchos trabajos donde el objetivo en su mayoría fue evaluar si los marcadores biológicos eran capaces de distinguir entre infección y no infección, pocos estudios se plantearon si los marcadores de inflamación eran capaces de predecir complicaciones en pacientes con NF postquimioterapia y bacteriemia. En nuestro trabajo la PCR fue significativa con respecto a complicaciones y/o muerte como se refleja en el trabajo de Secmeer et al <sup>14</sup> y Mohamed et al <sup>15</sup>, pero no predice bacteriemia por lo que no sería útil en los pacientes que tienen NF y bacteriemia para identificar complicaciones graves. Respecto a PCT en nuestro trabajo no predecía bacteriemia y se relaciona con el

trabajo de Secmeer et al <sup>14</sup> donde sólo diagnostica inflamación sobre todo en bacteriemia por gramnegativo inclusive más que la PCR. La IL-12 no ha sido valorada con precisión como marcador predictor de complicación y/o muerte. Sin embargo IL-6 es predictor de severidad en pacientes con bacteriemia Karan et al <sup>4</sup> e IL-8 predice complicaciones precoces en bacteriémicos como lo describe Engel et al <sup>8</sup> y por otra parte identificaría a pacientes con FOD y con baja probabilidad de infección como lo demuestra Yvonne et al <sup>16</sup>. En nuestro trabajo ninguno de los marcadores predijo bacteriemia como lo demostró Buyukberber et al <sup>17</sup> y por otra parte Uys et al <sup>13</sup> confirmó la superioridad de la escala de MASCC para predecir complicaciones respecto a los marcadores de inflamación.

Actualmente también se están demostrando nuevos biomarcadores con respecto a la NF por QT y entre ellos se encuentra la Angiopoyetina – 1 (Ang – 1) y Angiopoyetina – 2 (Ang – 2) tratándose de citocinas involucradas en el control de la permeabilidad microvascular y se han demostrado como marcadores tempranos para el riesgo de desarrollo de shock séptico y de mortalidad en NF como lo documenta Alves et al <sup>33</sup>.

Podemos decir que dentro de las limitaciones del estudio encontramos el no haber incluido pacientes con enfermedad maligna hematológica y no se efectuó seguimiento de los marcadores durante el periodo que duró la neutropenia. No consideramos el realizar un estudio de casos y controles tanto en lo que se refirió a la neutropenia (pacientes oncológicos con neutropenia postquimioterapia sin infección) como en lo concerniente a la fiebre (pacientes oncológicos con infección sin neutropenia).

Del presente trabajo podemos concluir que la validación de la modificación de la escala de MASCC no ha demostrado la suficiente sensibilidad y sobre todo

especificidad para detectar a los pacientes que en realidad desarrollarán complicaciones graves y/o muerte. Finalmente el recuento de granulocitos, los niveles de concentración de PCR y de proADM deberían ser incluidos en la escala de MASCC para incrementar así la sensibilidad y especificidad de la misma de cara a mejorar la estratificación del riesgo individual en los pacientes con cáncer.

## VII.- BIBLIOGRAFÍA

1. Eveline S, M. De Bont, Edo V, Joost C, et al. Plasma IL-8 and IL-6 levels can be used to define a group with low risk of septicaemia among cancer patients with fever and neutropenia. *British Journal of Haematology*.1999; 107:375-380
2. E. Ruokonen, T, Nousiainen, K. Pulkki, et al. Procalcitonin concentrations in patients with neutropenic fever. *European Journal Clinical Microbiology Infectious Disease* 1999; 18: 283-285.
3. R. Kallio, H. M. Surcel, A. Bloigu, et al. C-reactive proteína, procalcitonin and interleukin-8 in the primary diagnosis og infections in cancer patients. *European Journal of Cancer*. 2000; 36: 889-894
4. Mehmet Akif Karan. Predictive value of higher plasma interleukin-6 levels in patients with febrile neutropenia. *Archives of Medical Research*. 2002; 33: 557-561
5. Lilienfield-Toal M. von, Dietrich MP, Glasmacher A, Lehmann L, 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;23:539-44.
6. Persson L, Engervall Per, Magnuson A, Vikerfors T, et al. Use of inflammatory markers for early detection of bacteremia in patients with febrile neutropenia. *Scand J Infect Dis* 2004;36:365-71.
7. Persson L, Söderquist B, Engervall P, Kikerfors T, et al. Assessment of systematic inflammation markers to differentiate a stable from a deteriorating clinical course in patients with febrile neutropenia. *Eur J Hematol* 2005;74:297-303.
8. Engel A, Knoll S, Kern P, Kern WV. Interleukin-8 serum levels at fever onset in patients with neutropenia predict early mediacd complications. *Infection* 2005;33:380-2.

9. Kitanovski L, Jazbec J, Hojker S, Gubina M, Derganc M. Diagnostic accuracy of procalcitonin and interleukin-6 values for predicting bacteremia and clinical sepsis in febrile neutropenic children with cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:413-15.
10. Massaro KS, Costa SF, Leone C, Chamone DA. Procalcitonin and C-reactive protein as severe systemic infection markers in febrile neutropenic adults. *BMC Infect Dis* 2007;7:137.
11. Diepold M, Noellke P, Duffner U, Kontny U, Berner R. Performance of Interleukin-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.
12. Prat C, Sancho JM, Dominguez J, Xicoy B, et al. Evaluation of procalcitonin, neopterin, C-reactive protein, IL-6 and IL-8 as a diagnostic marker of infection in patients with febrile neutropenia. *Leukemia and Lymphoma* 2008;49:1752-61.
13. Uys A, Rapoport BL, Fickl H, et al. Prediction of outcome in cancer patients with febrile neutropenia: comparison of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer risk-index score with procalcitonin, C-reactive protein, serum amyloid A, and interleukins -1B-6-8 y 10. *European Journal of Cancer care*. 2007; 16: 475-483.
14. Secmeer G, Devrim I, Kara A, et al. Role of procalcitonin and CRP in differentiating a stable from a deteriorating clinical course in pediatric febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007; 29: 107-111.
15. Mohamed S, EL-Maghraby, Mohamed M, et al. The diagnostic value of C-reactive protein, interleukin-8, and monocyte chemotactic protein in risk stratification of febrile neutropenic children with hematologic malignances. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007; 29: 131-136.

16. Yvonne H, Simon MG, Wim JS, et al. The predictive value of interleukin-8 (IL-8) in hospitalised patients with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *European Journal of Cancer*. 2009; 45: 596-600.
17. Buyukberber N, Sevinc A, Camci C, et al. Cytokine concentrations are not predictive of bacteriemia in febrile neutropenic patients. *Med Oncol*.2009; 26:55-61.
18. Shreedhara K, ATK R, Aarathi, et al. Significance of C-reactive protein during febrile neutropenia in pediatric malignancies. *Indian Pediatrics*. 2009;46:797-799.
19. Kassam A, Beng, Chan A, et al. No association between protein C levels and bacteriemia in children with febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009; 31:647-650.
20. Philipp S, Mirjam C, Beat M. Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy in systemic infections. *Current Opinion in Critical Care*. 2007;13:578-585.
21. Christ-Crain M, Morgenthaler N, Struck J, et al. Mid regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Critical Care* 2005;9:816-824.
22. Guignant C, Voirin N, Venet F, et al. Assessment of pro-vasopressin and pro-adrenomedullin as predictors of 28-day mortality in septic shock patients. *Intensive Care Med*.2009;35:1859-1867.
23. Wang R, Kang F. Prediction about severity and outcome of sepsis by pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin. *Chinese Journal of Traumatology*. 2010; 13:152-157.
24. Schuetz P, Wolbers M, Christ-Crain M, et al. Prohormones for prediction of adverse medical outcome in community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections. *Critical Care*.2010;14:R106.

25. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low- risk febrile neutropenic patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038-51
26. Talcott JA, Finberg R, Mayer RB, et al. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia: clinical identification of low risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2561-8
27. Gayol MC, Pedro-Botet ML, Font A., et al. Utilidad de la escala de MASCC en el tratamiento de la neutropenia febril inducida por quimioterapia en pacientes con neoplasia sólida. *Medicina Clínica*. 2009;133:296-299.
28. Souza L, Serufo J, Nogueira R, et al. Performance of a modified MASCC index score for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer*.2008;16:841-846.
29. Innes H, Lei Lim S, Hall A, et al. Management of febrile neutropenia in solid tumours and lymphomas using the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index: feasibility and safety in routine clinical practice. *Support Care Cancer*. 2008;16:485-491.
30. Uys A, Rapoport BL, Anderson R. Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk index score. *Support Care Cancer* 2004;12:555-60.
31. Paganini H, Aguirre C, Puppa G, et al. A prospective, multicentric scoring system to predict mortality in febrile neutropenic children with cancer. *Cancer*. 2007;109:2572-9.

32. Paesmans M, Klastersky J, Maertens J, et al. Predicting febrile neutropenic patients at low risk using the MASCC score: does bacteremia matter?. *Support Care Cancer*.2011;19:1001-1008.
33. Alves B, Montalvao S, Aranha F, et al. Imbalances in serum angiopoietin concentrations are early predictors of septic shock development in patients with post chemotherapy febrile neutropenia. *BMC Infectious Diseases*.2010;10:143.

Anexo 1.-

**HOJA RECOGIDA DE DATOS DE FIEBRE GRANULOPÉNICA EN PACIENTES CON  
NEOPLASIA SÓLIDA (estudio prospectivo MASCC modificada)**

**Nº DE EPISODIO** (3 dígitos):

**DATOS DE FILIACIÓN (etiqueta)**

NOMBRE:

APELLIDOS:

H. CLINICA:

SEXO: H.....M.....

EDAD:

FECHA LLEGADA A UCIA:

FECHA EPISODIO FG:

FECHA INGRESO EN PLANTA:

F. ALTA HOSP. (incluidos pac. a UHAD):

ESTANCIA HOSPITALARIA (en días):

**DATOS NEOPLASIA:**

FECHA DE DIAGNÓSTICO:

LOCALIZACIÓN:

HISTOLOGÍA:

SITUACIÓN ACTUAL ENF. (1. Localizado, 2. Localmente avanzado, 3. Metastásico):

ESQUEMA QT ACTUAL (poner citostáticos):.....

Nº DE CICLO ACTUAL:

NADIR QT (nº días desde último ciclo QT):

INDICACIÓN (1. neoadyuvante, 2. adyuvante, 3. paliativa):

RADIOTERAPIA CONCOMITANTE SI NO

CIRUGÍA (últimos 3 meses) SI NO

CORTICOIDES (últimas 3 semanas) SI NO

**OTROS FACTORES PREDISONENTES:**

DIABETES SI NO

CARDIOPATIA SI NO

NEFROPATÍA SI NO

HEPATOPATÍA SI NO

NEUMOPATÍA (EPOC) SI NO

OTRAS: Especificar.....

**DATOS INICIALES:**

Nº DE EPISODIO FN .....

Nº GRÁNULOS INGRESO.....

Nº GRÁNULOS  $\leq$  100.....

ANTIBIOTERAPIA PREVIA (últimas 3 semanas): SI..... NO.....

Si "SI" ESPECIFICAR: 1-Amoxicilina. 2-Amoxi/clavulánico. 3-.....

G-CSF PFX 1ª y 2ª SI NO

FIEBRE ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) SI NO

SHOCK SÉPTICO SI NO

M. Inflamación 1 (IL-1B).....

M. Inflamación 2 (IL-6).....

M. Inflamación 3 (IL-8).....

M. Inflamación 4 (IL-10).....

M. Inflamación 5 (IL-12).....

M. Inflamación 6 (TNF).....

M. Inflamación 7 (PCR).....

M. Inflamación 8 (PCT).....

M. Inflamación 9 (pro-ADM).....

**ESCALA DE MASCC** (poner círculo donde corresponda)

MASCC clásico	Puntos	MASCC modificado	Puntos
Síntomas atribuibles a la enfermedad actual: - No o leves (1 OMS) - Moderados (2,3,4 OMS) - Graves	5 3 0		
No hipotensión (sistólica > 90 mmHg)	5		
No EPOC	4	VEMS > 50%	4
Tumor sólido, no IFI previa	4		
Adquisición comunitaria	3		
No deshidratación	3		
Edad < 60 años	2	Edad < 65 años	2

**SUMA FINAL ESCALA MASCC CLÁSICO** (anotar puntuación): .....

**ESCALA TALCOTT** (poner círculo donde corresponda):

- I. (1) Pacientes ingresados en el momento de desarrollar la NF (intrahospitalaria).
- II. (2) Pacientes ambulatorios con comorbilidad (hipotensión, disfunción orgánica, alteración del nivel de conciencia, sangrado incontrolado.....)
- III. (3) Pacientes ambulatorios con neoplasia en progresión.
- IV. (4) Pacientes ambulatorios sin comorbilidad ni neoplasia en progresión y de adquisición comunitaria.

**SI MASCC  $\geq$  21, DESTINO DEL PACIENTE DÍA 0:**

1. ALTA A DOMICILIO
2. UCE/USU
3. UHAD
4. INGRESO HOSPITALARIO

**SI MASCC  $\geq$  21, Y NO ALTA A DOMICILIO, MOTIVO:**

1. Alergia a Penicilina
2. Reticencia paciente/familia
3. Reticencia médico
4. Comorbilidad
5. Mucositis grave
6. Síntomas tumorales
7. Toxicidad QT
8. Otros.....

**SI MASCC < 21, PUNTUACIÓN MASCC MODIFICADO** (ver tabla arriba y poner círculo donde proceda):

1. NO EPOC MODERADO-GRAVE (VEMS > 50%)
2. EDAD < 65 AÑOS
3. AMBOS
4. NINGUNO

**SUMA FINAL ESCALA MASCC MODIFICADO** (anotar n°): .....

**SI MASCC MODIFICADO  $\geq$  21, DESTINO DEL PACIENTE DÍA + 2 (48h)**

1. UCE/USU
2. UHAD
3. INGRESO HOSPITALARIO

**SI MASCC MODIFICADO <21, TRASLADO A UHAD DURANTE INGRESO: SI NO**

**SI MASCC MODIFICADO  $\geq$  21, Y NO TRASLADO A UHAD, MOTIVO:**

1. No posibilidad UHAD
2. Mala evolución
3. Reticencia médica
4. Otros.....

**DATOS EVOLUTIVOS RELATIVOS A EPISODIO FN:**

TIPO EPISODIO (1. FOD, 2. clínicamente documentado, 3. microbiológicamente documentado)

ORIGEN (1. Comunitario, 2. Intrahospitalario)

EPISODIO CLÍNICAMENTE DOCUMENTADO (EPINE)

TIPO DE INFECCIÓN: 1. Neumonía 2. ITU...etc...

EPISODIO MICROBIOLÓGICAMENTE DOCUMENTADO

MICROORGANISMO (EPINE).....

MULTIRRESISTENCIA (S. aureus-MARSA, S. pneumoniae Penicilina BLEAS, BGN

BLEAS, Enterococo Resist ampicilina) 1. SI 2. NO

MUESTRA (sangre, orina, esputo, heces, catéter, LCR, etc..).....

ORIGEN DE INFECCIÓN: 1. Respiratorio 2. Urinario 3. Abdominal

4. SNC 5. Piel y partes blandas 7. Cáteter.

MUCOSITIS: 1. SI 2. NO

**TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO INICIAL Y EVOLUTIVO:**

ABO INICIAL: 1. VO. 2. EV.

ABO DURACIÓN (Nº días):.....

ANTIBIOTICO	DOSIS	VIA	INICIO (fecha)	FIN (fecha)

**FACTORES DE CRECIMIENTO PUESTOS INICIALMENTE** (como tto de FN + Antibióticos)

SI

NO

**EVALUACIÓN FINAL (DÍA + 30):**

COMPLICACIONES GRAVES EVOLUTIVAS

Hipotensión arterial (TAS <90 o aminas)	SI	NO
Fracaso respiratorio (PO2 <60 mmHg o VM)	SI	NO
UCI	SI	NO
CID	SI	NO
Alteración del estado mental o confusión	SI	NO
Insuficiencia cardíaca que requiere tratamiento	SI	NO
Sangrado grave (requiere CH)	SI	NO
Arritmia o cambios ECG que requieren tratamiento	SI	NO
Insuficiencia renal (sueros, diálisis, otros)	SI	NO
Otras complicaciones serias	SI	NO
AL MENOS UNA COMPLICACIÓN	SI	NO
CURACIÓN	SI	NO
REINGRESO POR EMPEORAMIENTO	SI	NO
PERMANECE INGRESADO	SI	NO
EXITUS DIRECTAMENTE RELACIONADO	SI	NO
EXITUS INDIRECTAMENTE RELACIONADO	SI	NO

Anexo 2.-

## **ESTUDIO NEUTROPENIA FEBRIL INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON NEOPLASIA SÓLIDA**

### **1.- Consentimiento informado para participación en estudio**

La fiebre y la disminución de los neutrófilos es una situación relativamente frecuente en pacientes sometidos a quimioterapia. Sin embargo no todos los pacientes en esta situación tienen la misma probabilidad de desarrollar complicaciones. En la actualidad se utilizan sistemas de puntuación que ayudan al médico a predecir el riesgo que tiene Vd. para desarrollar complicaciones graves. En función de esta puntuación el médico decidirá si Vd. debe quedar ingresado y recibir tratamiento antibiótico por vía intravenosa o por el contrario puede recibir tratamiento antibiótico por boca en su domicilio.

Recientemente y en función de la experiencia de este hospital, este sistema de puntuación ha sufrido algunos cambios con objeto de que un mayor número de pacientes en su situación puedan beneficiarse de un tratamiento oral y de una vuelta más temprana a domicilio sin que esto conlleve un perjuicio para su salud.

La presente es para informarle y pedir su consentimiento para su inclusión en este estudio. Sus datos personales serán tratados de forma confidencial de acuerdo con lo establecido por la Ley Orgánica 15/99 de Protección de Datos de Carácter Personal.

Sr/Sra.....

DNI.....

Dr/Dra.....

DNI.....

En..... a..... de..... de.....

Firma

## 2.- Consentimiento informado para toma de muestras

Sr/Sra.....

DNI.....

Manifiesto que he sido informado por el Dr/a.....

de la naturaleza del estudio para el cual se extraerá una muestra de sangre para realizar un estudio bioquímico mediante la determinación de marcadores biológicos en granulopenia febril postquimioterapia en pacientes con neoplasia sólida.

- Entiendo que el propósito principal de las pruebas es ayudar al estudio de dicha patología.
- Considero que la información me ha sido dada de forma comprensible y mis preguntas han sido contestadas, por lo que decido voluntariamente dar la autorización para realizar la extracción de sangre propuesta.
- Entiendo que la muestra de sangre se pueda utilizar también para la investigación de esta patología, aunque esta investigación pueda no proporcionar información útil para mi o mi familia en este momento, pueda serlo en un futuro.

Por su parte el equipo médico se compromete a guardar el anonimato de los datos obtenidos y a informar a su médico de confianza para que le asesore sobre el significado de estos resultados.

En.....a.....de.....de.....

Firma

### ANEXO 3.-

#### **Variables analizadas en el objetivo general.**

Datos de filiación: Edad y sexo

Datos relativos a la neoplasia: Localización, histología, situación actual de la enfermedad

Datos relativos a la QT: Esquema de QT actual, indicación de QT, número de ciclo actual, fecha de último ciclo e intervalo en días

Datos relativos a otros tratamientos o factores predisponentes: Radioterapia concomitante, cirugía (últimos 3 meses), corticoides (últimas 3 semanas), comorbilidad (diabetes, nefropatía, neumopatía, cardiopatía, hepatopatía).

Datos iniciales del episodio de NF: Fiebre  $>38^{\circ}$ , número de gránulos, número de gránulos  $\leq 100$ , antibioticoterapia previa (últimas 3 semanas), uso de G-CSF, fiebre  $38^{\circ}$ , shock séptico, mucositis.

Marcadores de inflamación: IL-1B, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- $\alpha$ , PCR, PCT y proADM.

Escalas de estratificación del riesgo individual: MASCC clásica, MASCC modificada, Talcott.

Asignación de los pacientes al día 0 y día +2 según las escalas de estratificación: a domicilio, UCE/USU, UHAD, ingreso a Servicio de Oncología, motivos de no traslado a domicilio o a UHAD.

Tipo de episodio de NF: FOD, clínicamente documentado y tipo de infección, microbiológicamente documentado (microorganismo, multirresistencias, muestra, origen de infección).

Tratamiento antibiótico inicial: tipos, dosis, forma de administración y días de duración, asociación de G-CSF inicial.

Evaluación final al día +30: complicaciones graves evolutivas, curación, reingreso por empeoramiento, permanece ingresado, exitus directa o indirectamente relacionado.

TABLA 1.-

**Datos demográficos, relativos al cáncer y al tratamiento citostático**

VARIABLE	N.º (%)
<b>DATOS DEMOGRÁFICOS</b>	
Género (hombres)	31/54 (57,4%)
Edad (media, rango)	60,40 (33 - 79)
Origen (comunitario)	51/54 (94,4%)
<b>DATOS RELACIONADOS TUMOR</b>	
Localización	
Pulmón	<b>24/54 (44,4%)</b>
Mama	<b>8/54 (14,8%)</b>
Colon	5/54 (9,2%)
Vejiga	3/54 (5,5%)
Próstata	3/54 (5,5%)
Retroperitoneal	3/54 (5,5%)
Gástrico	2/54 (3,7%)
Esófago	1/54 (1,8%)
Utero	1/54 (1,8%)
Seno piriforme	1/54 (1,8%)
Riñón	1/54 (1,8%)
Testículo	1/54 (1,8%)
Maxilar superior	1/54 (1,8%)
Situación actual	
Localizado	6/54 (11,1%)
Localmente avanzado	16/54 (29,6%)
Metastásico	<b>31/54 (57,4%)</b>
<b>DATOS RELACIONADOS QT</b>	
Indicación	
Neoadyuvante	9/54 (16,6%)
Adyuvante	12/54 (22,2%)
Paliativa	<b>33/54 (61,1%)</b>
NADIR <sup>1</sup> (media, rango)	8.1 días (2-18 días)

<sup>1</sup>Intervalo desde el último ciclo de QT

TABLA 2.-

**Datos de factores de riesgo individual y escalas de estratificación de riesgo individual.**

<b>VARIABLE</b>	<b>N.º (%)</b>
<b>Factores de riesgo intrínseco</b>	
Neumopatía (EPOC)	<b>9/54 (16,6%)</b>
Cardiopatía	<b>6/54 (11,1%)</b>
Nefropatía	3/54 (5,5%)
Diabetes	2/54 (3,7 %)
Hepatopatía	2/54 (3,7 %)
Una de las anteriores	<b>16/54(29,6%)</b>
<b>Factores de riesgo extrínseco</b>	
Radioterapia concomitante	<b>24/54 (44,4%)</b>
Corticoterapia (últimas 3 semanas)	12/54 (22,2%)
Cirugía (últimos 3 meses)	7/54 (12,9%)
Antibioticoterapia previa	9/54 (16,6%)
G-CSF previo	11/54 (20,3%)
<b>Escalas de estratificación de riesgo</b>	
<b>MASCC</b>	
Bajo riesgo ( $\geq 21$ )	<b>27/54 (50%)</b>
Alto riesgo ( $< 21$ )	27/54 (50%)
<b>MASCC MODIFICADO</b>	
Bajo riesgo ( $\geq 21$ )	<b>6/27 (22,2%)</b>
Alto riesgo ( $< 21$ )	21/27 (77,7%)
<b>TALCOTT</b>	
Grupo III	38/54 (70,3%)
Grupo IV	<b>16/54 (29,6%)</b>

TABLA 3.-

**Datos relativos a la situación clínica y número de neutrófilos al inicio del episodio de NF.**

<b>VARIABLE</b>	<b>N.º (%)</b>
Fiebre >38°C	37/54 (68,5%)
Shock séptico	3/54 (5,5%)
Contaje de neutrófilos (media-rango)	255,3 (0 - 832)
Contaje de neutrófilos $\leq$ 100	19/54 (35,1%)

TABLA 4.-

**Descripción del número total de los marcadores de inflamación.**

MARCADORES DE INFLAMACIÓN	Nº. (%)
IL - 1B	18 (33,3%)
IL - 6	28 (51,8%)
IL - 8	28 (51,8%)
IL - 10	19 (35,1%)
IL - 12	16 (29,6%)
TNF - $\alpha$	16 (29,6%)
PCR	32 (59,2%)
PCT	31 (57,4%)
proADM	29 (53,7%)

TABLA 5.-

**Descripción de los niveles de concentración e intervalos de los marcadores de inflamación.**

<b>MARCADORES DE INFLAMACIÓN</b>	<b>MEDIA (NIVELES DE INTERVALO)</b>
IL - 1B	6,8133 (1,23 – 12,26)
IL – 6	277,0236 (19,74 – 2243,08)
IL – 8	309,2814 (18,15 – 2671,89)
IL – 10	11,1268 (1,50 – 31,14)
IL – 12	6,9037 (1,27 – 12,16)
TNF – $\alpha$	6,0944 (1,22 – 9,12)
PCR	166,50 (10 – 462)
PCT	3,949481 (0,03 – 44,16)
proADM	1,880245 (0,61 – 9,54)

IL y TNF- $\alpha$  expresadas en pg/ml.

PCR expresada en mg/l, PCT en ng/ml y proADM en nmol/l.

TABLA 6.-

**Tipo de episodio de NF.**

VARIABLE	N.º (%)
<b>Fiebre de origen desconocido</b>	29/54 (53,7%)
<b>Clínicamente documentado</b>	10/54 (18,5%)
Tracto respiratorio	6/10 (60%)
Piel y partes blandas	2/10 (20%)
Tracto urinario	1/10 (10%)
Senos paranasales	1/10 (10%)
<b>Microbiológicamente documentado</b>	15/54 (27,8%)

TABLA 7.-

**Documentación microbiológica: microorganismos y muestras.**

<b>MICROORGANISMOS</b>	<b>N.º (%)</b>	<b>MUESTRAS</b>
<b>Bacilo gram negativo</b>	<b>11/15 (73,3%)</b>	<b>6 sangre, 4 orina, 1 esputo</b>
<i>Escherichia coli</i>	4/15 (26,6%)	3 sangre, 1 orina
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4/15 (26,6%)	1 sangre, 2 orina, 1 esputo
<i>Proteus mirabilis</i>	1/15 (6,6%)	1 orina
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1/15 (6,6%)	1 sangre
<i>Citrobacter braakii</i>	1/15 (6,6%)	1 sangre
<b>Coco gram positivo</b>	<b>3/15 (20%)</b>	<b>1 biopsia piel, 1 exudado herida, 1 sangre</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>	2/15 (13,3%)	1 biopsia piel, 1 exudado herida
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1/15 (6,6%)	1 sangre
<b>Hongos</b>	<b>1/15 (6,6%)</b>	<b>1 orina</b>
<i>Candida spp</i>	1/15 (6,6%)	1 orina

**Total de episodios microbiológicamente documentados: 15**

**Total de microorganismos aislados: 15**

TABLA 8.-

**Documentación microbiológica: muestra y origen de la infección.**

<b>ORIGEN</b>	<b>N.º (%)</b>
Bacteriemia primaria	6/15 (40%)
Tracto urinario	5/15 (33,3%)
Piel y partes blandas	2/15 (13,3%)
Tracto respiratorio	1/15 (6,6%)
Gastrointestinal	1/15 (6,6%)
<b>Tipo de muestra</b>	<b>N.º (%)</b>
Sangre	7/15 (46,6%)
Orina	5/15 (33,3%)
Piel y partes blandas	2/15 (13,3%)
Espudo	1/15 (6,6%)

TABLA 9.-

**Relación de bacteriemia con escalas de MASCC**

<b>MASCC CLÁSICO</b>	<b>BACTERIEMIA</b>	<b>ORIGEN DE INFECCIÓN</b>
<b>Alto riesgo (&lt;21)</b>	1 6	T. Urinario Bacteriemia primaria
<b>Bajo riesgo (≥ 21)</b>	Ninguna	Ninguna
<b>MASCC MODIFICADO</b>	<b>BACTERIEMIA</b>	<b>ORIGEN DE INFECCIÓN</b>
<b>Alto riesgo (&lt;21)</b>	1 4	T. Urinario Bacteriemia primaria
<b>Bajo riesgo (≥ 21)</b>	2	Bacteriemia primaria

TABLA 10.-

**Complicaciones clínicas graves evolutivas (al día +30).**

<b>VARIABLES</b>	<b>Nº. (%)</b>
Hipotensión arterial (TAs <90 mmHg o aminas)	6 (11,1%)
Fracaso respiratorio (pO2 <60 mmHg o VMNI)	3 (5,6%)
UCI	2 (3,7%)
CID	0 (0%)
Alteración del estado mental o confusión	5 (9,3%)
ICC descompensada	1 (1,9%)
Sangrado grave (requiere CH)	5 (9,3%)
Arritmia o cambios electrocardiográficos (tratamiento)	1 (1,9%)
Insuficiencia renal (sueros, diálisis)	13 (24,1%)
Al menos una complicación grave evolutiva	23 (42,6%)

TABLA 11.-

**Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la escala modificada de MASCC con respecto al riesgo de desarrollar complicaciones graves y/o morir.**

<b>MASCC MODIFICADA</b>	<b>SENSIBILIDAD %</b>	<b>ESPECIFICIDAD %</b>	<b>VPP %</b>	<b>VPN %</b>
<b>Complicación grave</b>	55	52,9	40,7	66,6
<b>Muerte</b>	66,6	50,9	7,4	96,2
<b>Complicación grave y/o morir</b>	56	54	48	62

TABLA 12.-

**Valor predictivo de los marcadores de inflamación y otras variables numéricas respecto a bacteriemia.**

<b>VARIABLES</b>	<b>BACTERIÉMICOS n=7 (Nº/media niveles)</b>	<b>NO BACTERIÉMICOS n= 47 (Nº/media niveles)</b>	<b>p</b>
IL-12 (pg/ml)	1 / 1,57	15 / 7,25	ns
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	1 / 1,26	15 / 6,41	ns
IL-10 (pg/ml)	1 / 31,14	18 / 10	ns
IL-6 (pg/ml)	3 / 971	25 / 193	ns
IL-1B (pg/ml)	1 / 3,85	17 / 6,98	ns
IL-8 (pg/ml)	3 / 963	25 / 230	ns
PCR (mg/l)	5 / 205	26 / 162	ns
PCT (ng/ml)	4 / 11,71	27 / 2,79	ns
proADM (nmol/l)	3 / 4,29	26 / 1,60	ns
Nadir (días)	7 / 6,57	46 / 8,46	ns
Nº gránulos inicial	7 / 142,8	46 / 275,7	0,07
Escala clásica MASCC	7 / 17	46 / 21,43	0,004

**ns: no significativo**

TABLA 13.-

Valor predictivo de los marcadores de inflamación y otras variables numéricas respecto a complicaciones y/o muerte.

VARIABLES	1 COMPLICACIÓN y/o MUERTE n=23 (Nº/media niveles)	1 COMPLICACIÓN y/o MUERTE n= 31 (Nº/media niveles)	p
IL-12 (pg/ml)	12 / 5,83	4 / 10,12	0,006
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	10 / 6,04	6 / 6,18	ns
IL-10 (pg/ml)	12 / 12,36	7 / 9	ns
IL-6 (pg/ml)	15 / 325,9	13 / 220,6	ns
IL-1B (pg/ml)	12 / 6,34	6 / 7,75	ns
IL-8 (pg/ml)	15 / 338	13 / 275	ns
PCR (mg/l)	12 / 274,6	20 / 101,6	<0,001
PCT (ng/ml)	16 / 5,97	15 / 1,78	ns
proADM (nmol/l)	16 / 2,41	13 / 1,21	0,07
Nadir (días)	23 / 7,04	31 / 9,03	0,03
Nº gránulos inicial	23 / 290,1	31 / 229,4	ns
Escala clásica MASCC	23 / 19,7	31 / 21,65	0,03

ns: no significativo

TABLA 14.-

**Cut – off, sensibilidad y especificidad de las variables independientes que predicen complicaciones y/o muerte.**

VARIABLES	CUT-OFF	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)
proADM (nmol/l)	$\geq 1$	81	53
PCR (mg/l)	$\geq 100$	91-100	65
IL-12 (pg/ml)	$\leq 10$	91	50
Puntuación escala MASCC	23	83	49

TABLA 15.-

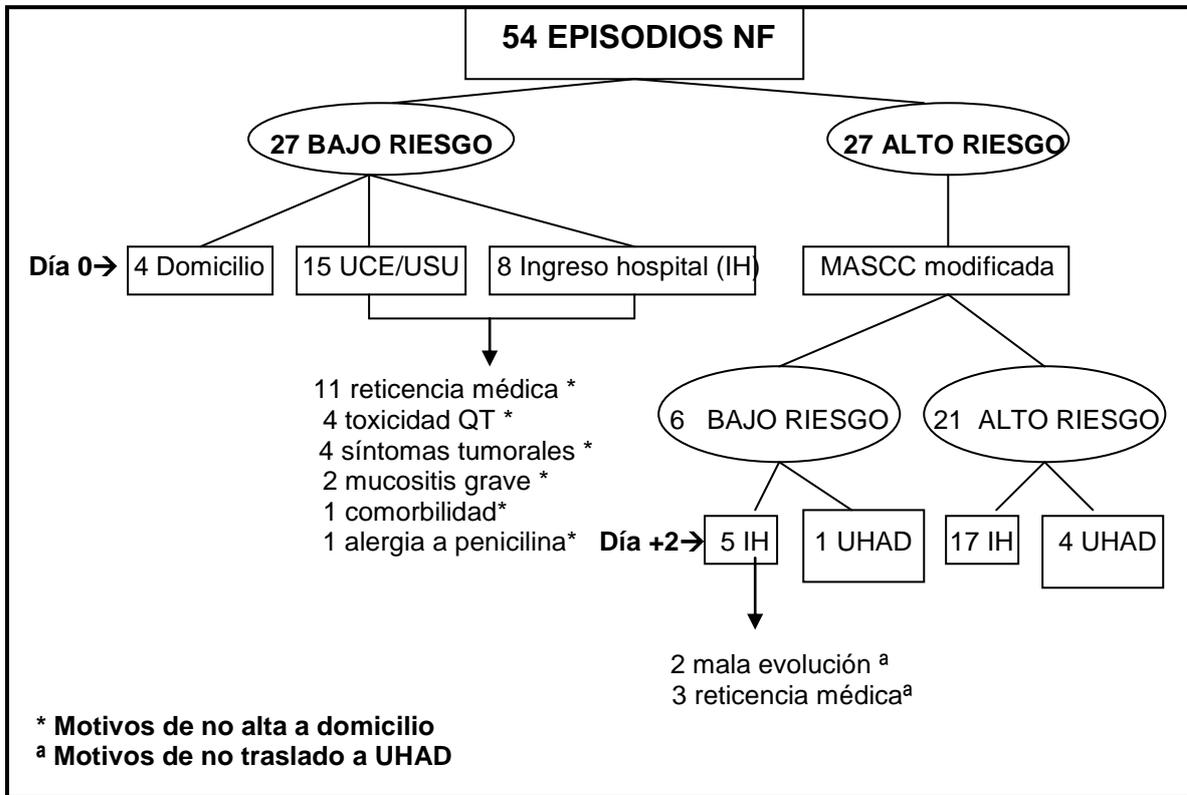
**Estudio comparativo de los marcadores de inflamación y otras variables numéricas respecto a los grupos de riesgo de la escala de MASCC**

VARIABLES	MASCC BAJO RIESGO (≥ 21) n= 27 (Nº/media niveles)	MASCC ALTO RIESGO (<21) n= 27 (Nº/media niveles)	p
IL-12 (pg/ml)	10 / 7,88	6 / 5,26	ns
TNF-α (pg/ml)	11 / 6,52	5 / 5,15	ns
IL-10 (pg/ml)	11 / 10,53	8 / 11,9	ns
IL-6 (pg/ml)	14 / 184,9	14 / 369,14	ns
IL-1B (pg/ml)	11 / 7,6	7 / 5,5	ns
IL-8 (pg/ml)	14 / 149,4	14 / 469,1	ns
PCR (mg/l)	15 / 125,9	17 / 202,2	ns
PCT (ng/ml)	16 / 0,97	15 / 7,11	ns
proADM (nmol/l)	15 / 1,41	14 / 2,38	ns
Nadir (días)	27 / 8,8	27 / 7,5	ns
Nº gránulos inicial	27 / 288,5	27 / 222,07	ns
Escala clásica MASCC	27 / 23,63	27 / 18	ns

**ns : no significativo**

ESQUEMA 1.-

Descripción de los grupos de riesgo con sus respectivas derivaciones.



ESQUEMA 2.-

Descripción de los grupos de riesgo en relación con las complicaciones graves evolutivas y/o muerte.

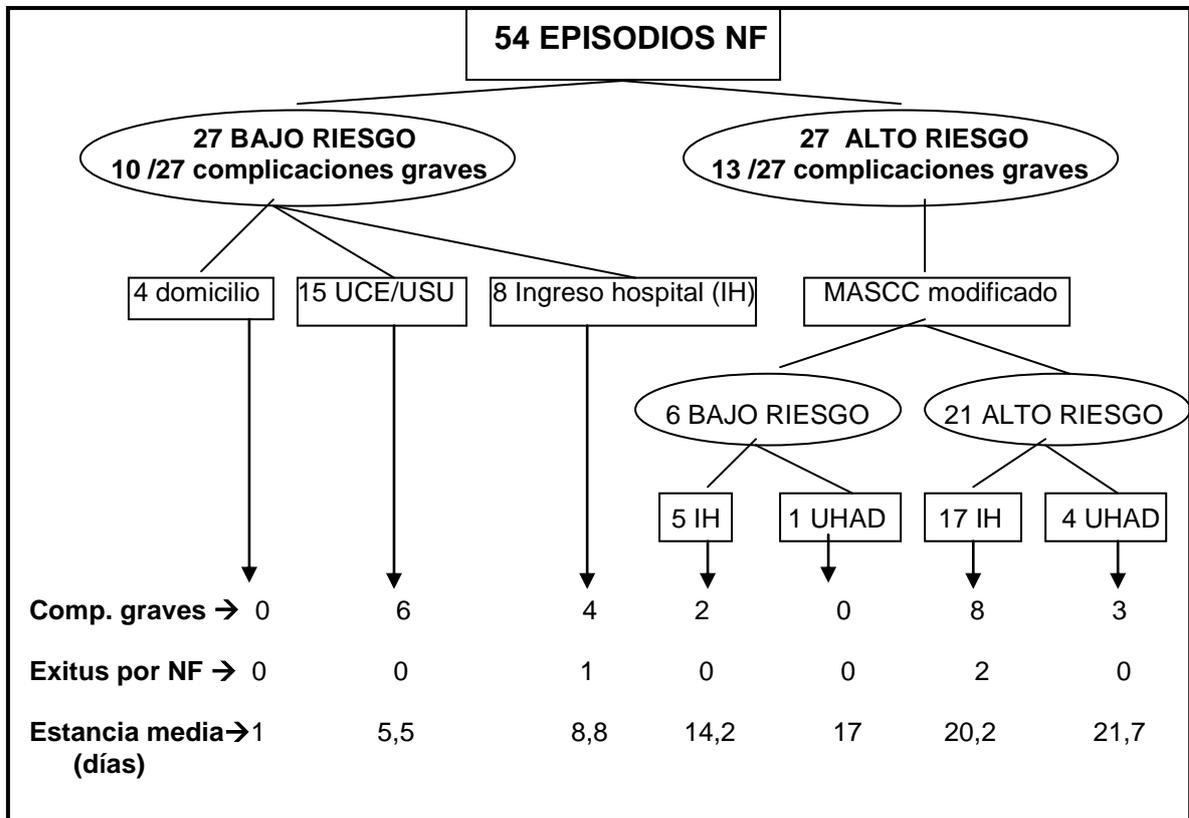


GRÁFICO 1.-

Curva COR de IL-12.

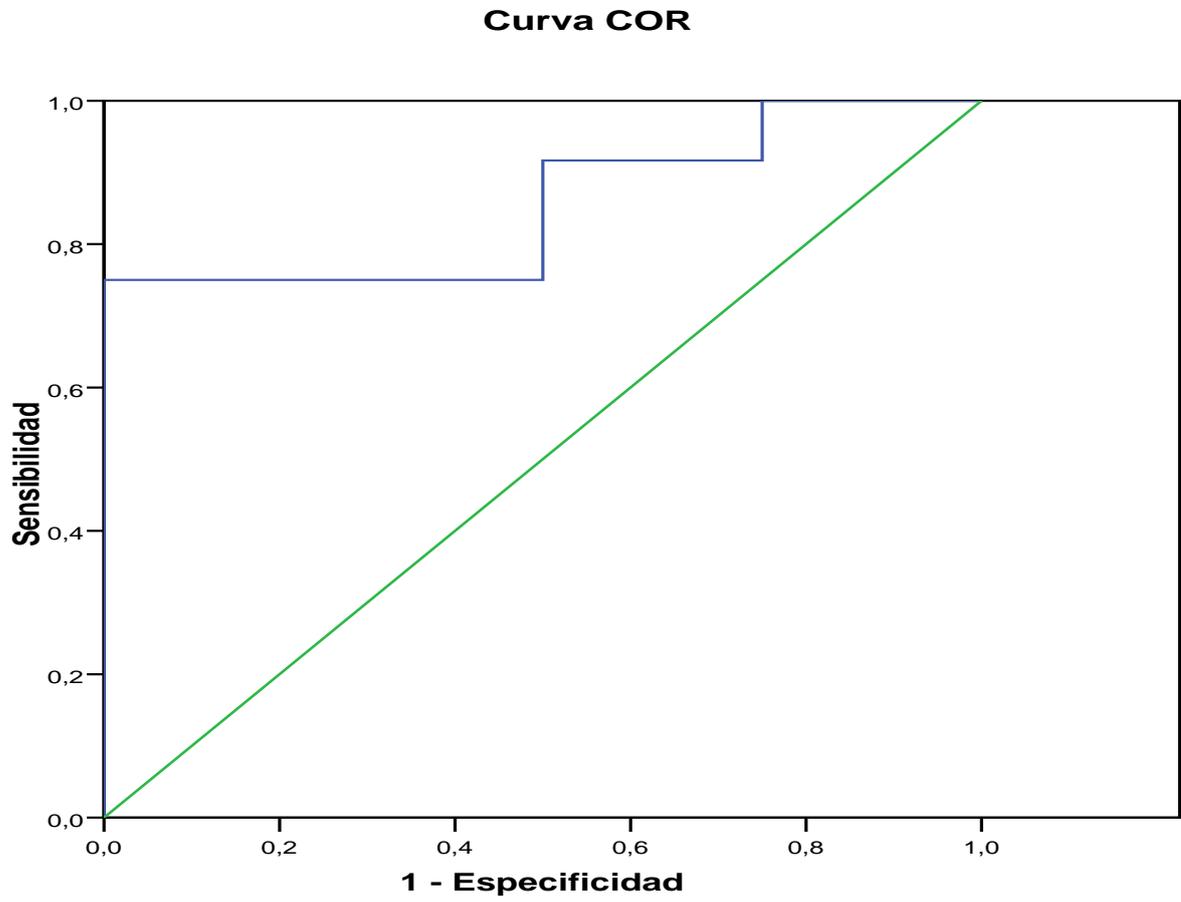


GRÁFICO 2.-

Curva COR de PCR.

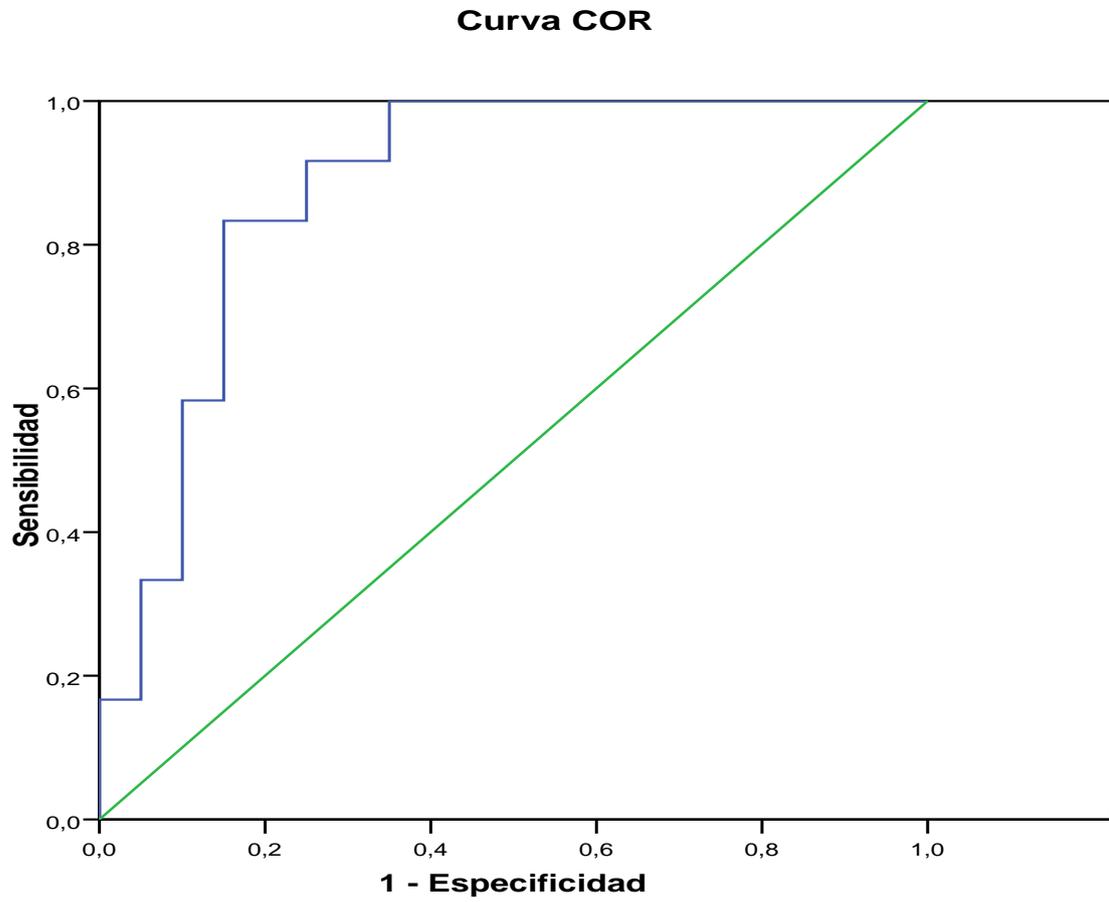


GRÁFICO 3.-

Curva COR de escala de MASCC.

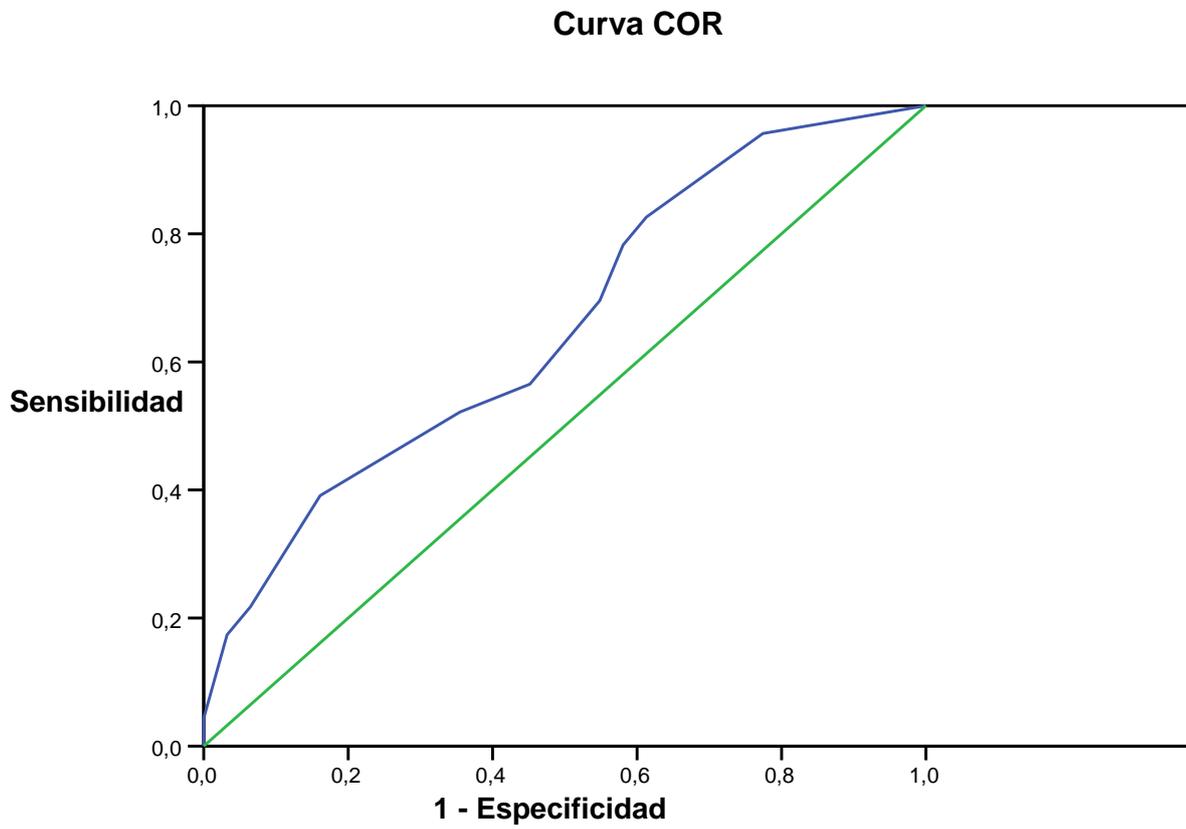


GRÁFICO 4.-

Curva COR de proADM.

