



# UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO  
Programa de Doctorado Ciencias de la Salud

“Valor diagnóstico y pronóstico de nuevos  
biomarcadores de infección en pacientes oncológicos  
con neutropenia febril postquimioterapia.”

Autor:

Enrique Martín Jiménez Santos

Directores:

Dra. María Dolores Albaladejo Otón

Dr. Antonio Javier Trujillo Santos

Murcia, junio de 2019





# UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO  
Programa de Doctorado Ciencias de la Salud

“Valor diagnóstico y pronóstico de nuevos  
biomarcadores de infección en pacientes oncológicos  
con neutropenia febril postquimioterapia.”

Autor:

Enrique Martín Jiménez Santos

Directores:

Dra. María Dolores Albaladejo Otón

Dr. Antonio Javier Trujillo Santos

Murcia, junio de 2019





# UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

## AUTORIZACIÓN DE LO/S DIRECTOR/ES DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

La Dra. María Dolores Albaladejo Otón y el Dr. Antonio Javier Trujillo Santos, como Directores de la Tesis Doctoral titulada “Valor diagnóstico y pronóstico de nuevos biomarcadores de infección en pacientes oncológicos con neutropenia febril postquimioterapia” realizada por D. Enrique Martín Jiménez Santos en el Departamento de Ciencias de la Salud, **autorizan su presentación a trámite**, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmamos, para dar cumplimiento al Real Decreto 99/2011, 1393/2007, 56/2005 y 778/98, en Murcia a 01 de Marzo de 2019

*Dra. M<sup>a</sup> Dolores Albaladejo Otón*

*Dr. Antonio Javier Trujillo Santos*



## RESUMEN/ABSTRACT

### INTRODUCCIÓN

El cáncer sigue siendo la principal causa de muerte a escala mundial a pesar del desarrollo de la tecnología, que ha logrado un diagnóstico en estadíos cada vez más precoces de la enfermedad, y la aparición de tratamientos más eficaces, que han permitido que a pesar de su elevada mortalidad se haya alargado la supervivencia de estos pacientes en los últimos años.

Fruto del aumento de la supervivencia, junto con la edad más avanzada de los pacientes que se pueden someter a tratamiento quimioterápico, y combinado con el efecto mielosupresor de los tratamientos citostáticos de nueva generación, han aparecido complicaciones asociadas al propio tratamiento de la enfermedad. La neutropenia febril (NF) es una de las principales complicaciones en estos pacientes tratados con quimioterapia (QT), ya que constituye un factor de alto riesgo para el desarrollo de complicaciones infecciosas, asociadas a una elevada morbimortalidad.

Por ello, en este tipo de enfermos es esencial disponer de herramientas que contribuyan a un diagnóstico precoz de la infección y a seleccionar pacientes de bajo o alto riesgo y ayuden al clínico a la toma de decisiones, en cuanto al tratamiento, seguimiento o necesidad de hospitalización. Es en este punto, y en base a las últimas recomendaciones de la ASCO (*American Society of Clinical Oncology*), donde se recomienda el empleo de biomarcadores séricos para completar y mejorar a las actuales escalas clínicas, por lo que creemos de interés el estudio de diferentes biomarcadores. Dentro de los estos, la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT) han sido de los más estudiados, incluso en poblaciones similares; sin embargo, no se trata de biomarcadores perfectos, por lo que es necesario ampliar el estudio a nuevas alternativas, como es el caso de los biomarcadores que se emplean en el estudio: *Pancreatic Stone Protein* (PSP) y el CD25 soluble (sCD25), ya que nos pueden aportar mejoras frente a los biomarcadores clásicos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio unicéntrico, observacional y prospectivo, donde se incluyeron pacientes que ingresaron por el Servicio de Urgencias cumpliendo los criterios establecidos para el diagnóstico de neutropenia febril. Se realizó la determinación de los biomarcadores al ingreso y mediante la consulta de la historia clínica y en base a las pruebas microbiológicas se clasificó a los pacientes. Para evaluar el rendimiento de los biomarcadores, tanto para el diagnóstico de infección como para predecir complicaciones, empleamos la comparación de curvas ROC (*Receiver Operating Characteristics*).

## RESULTADOS

Se recogieron para el estudio un total de 114 episodios de NF postQT de manera consecutiva, que se corresponden a 105 pacientes, con una mediana de edad de 63 años, donde hay predominio de las mujeres (61%). Con respecto a la localización del tumor, hay un predominio de los tumores sólidos (77,2%), frente a un total de 26 episodios de neoplasias hematológicas. La incidencia de complicaciones infecciosas en nuestra cohorte fue de 51,8%, con un predominio del foco urinario (32%), seguido del foco respiratorio (27%).

Todos los biomarcadores han mostrado utilidad para el diagnóstico de infección con diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes donde se pudo documentar la infección y el que no. Si nos remitimos al AUC ROC de cada uno de los biomarcadores para el diagnóstico de infección, PSP (0,750) y sCD25 (0,729) presentan un rendimiento similar a PCR (0,760), aunque inferior a PCT, que es el biomarcador que presenta mayor AUC ROC (0,901) para el diagnóstico de infección. Además, tras realizar el análisis multivariante de los datos, PCT se ha mostrado como el único predictor independiente para el diagnóstico de infección.

Si valoramos la utilidad de los biomarcadores para la predicción de eventos adversos frente a la escala MASCC, encontramos que PSP está al nivel de la propia escala con un AUC ROC de 0,782, frente a 0,818 de la escala. Por su parte, PCT mejora al *score* MASSC con un AUC ROC de 0,861. Al realizar el análisis de



regresión logística, tanto PCT como PSP, junto a la escala MASCC, aparecen como variables independientes en el análisis multivariante.

Por último, se evaluó su utilidad para detectar complicaciones, tal como la bacteriemia, en este tipo de pacientes, mostrando todos los biomarcadores, así como la escala MASCC, diferencias significativas. A la hora de comparar el rendimiento y las características de los biomarcadores mediante la comparación de curvas ROC, PCT (0,850) es el biomarcador que presenta mejor rendimiento, seguido de PSP (0,752) y sCD25 (0,739).

### CONCLUSIONES

El empleo de biomarcadores en pacientes oncológicos con neutropenia febril postQT ha mostrado ser una herramienta de utilidad, que puede ayudar a un diagnóstico precoz y fiable de los episodios infecciosos. PCT es el biomarcador que presenta mejor rendimiento, pero PSP y sCD25 han mostrado un rendimiento notable, por lo que podrían complementar a PCT para el manejo de estos pacientes.

A su vez, PSP ha mostrado, junto a PCT, su utilidad para evaluar el pronóstico de estos pacientes, ayudando a la predicción de posibles complicaciones, con unas prestaciones que incluso mejoran a la de la propia escala MASCC.

### PALABRAS CLAVE

Neutropenia febril, Escala MASCC, Procalcitonina, Proteína C reactiva, *Pancreatic Stone protein*, CD25 soluble, Pronóstico, Diagnóstico.

## INTRODUCTION

Cancer remains the leading cause of death worldwide despite the development of technology, which has achieved a diagnosis in increasingly early stages of the disease, and the discovery of more effective treatments, which have allowed to extend the survival of these patients in recent years despite the high mortality of the disease.

As a result of the increase in survival, together with the more advanced age of patients who can undergo chemotherapy, and combined with the myelosuppressive effect of the new generation of cytostatic treatments, complications associated with the treatment of the disease have appeared. Febrile neutropenia (NF) is one of the main complications in these patients treated with chemotherapy (QT), since it is a high risk factor for the development of infectious complications, associated with high morbidity and mortality.

Therefore, in this type of patients it is essential to have tools that contribute to an early diagnosis of the infection and to select patients of low or high risk and help the clinicians to take decisions regarding treatment, follow-up or need for hospitalization. It is at this point, and based on the latest recommendations of the ASCO (American Society of Clinical Oncology), which recommends the use of serum biomarkers to complete and improve the current clinical scales, that we consider interesting the study of different biomarkers. Among them, C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) have been the most studied, even in similar populations; however, they are not perfect biomarkers, so it is necessary to extend the study to new alternatives, such as the biomarkers used in the study: Pancreatic Stone Protein (PSP) and soluble CD25 (sCD25), since they can provide us improvements over classical biomarkers.

## MATERIAL AND METHODS

It is a unicentric, observational and prospective study, that have included patients admitted to the Emergency Department fulfilling the criteria established for the diagnosis of febrile neutropenia. The determination of the biomarkers at

admission was been made by consulting the clinical history, and based on the microbiological tests the patients were classified. To evaluate the performance of biomarkers, both for the diagnosis of infection and to predict complications, we have used the ROC (Receiver Operating Characteristics) curve comparison.

## RESULTS

A total of 114 episodes of NF postQT were collected in a consecutive order, corresponding to 105 patients, with a median age of 63 years, with a predominance of women (61%). With regard to tumor localization, there is a predominance of solid tumors (77.2%), compared to a total of 26 episodes of hematological malignancies. The incidence of infectious complications in our cohort was 51.8%, with a predominance of the urinary focus (32%), followed by the respiratory focus (27%).

All the biomarkers have shown utility for the diagnosis of infection with statistically significant differences between the group of patients where the infection could be documented and the rest. If we refer to the AUC ROC of each of the biomarkers for the diagnosis of infection, PSP (0.750) and sCD25 (0.729) present a performance similar to PCR (0.760), although lower than PCT, which is the biomarker that presents the highest AUC ROC (0.901) for the diagnosis of infection. In addition, after performing the multivariate analysis of the data, PCT has been shown as the only independent predictor for the diagnosis of infection.

If we assess the usefulness of the biomarkers for the prediction of adverse events against the MASCC scale, we find that PSP is at the level of the scale itself with an AUC ROC of 0.782, compared to 0.818 of the scale. Besides, PCT improves the MASCC score with an AUC ROC of 0.861. When performing the logistic regression analysis, both PCT and PSP, together with the MASCC scale, appear as independent variables in the multivariate analysis.

Finally, the usefulness to detect complications such as bacteremia in this type of patients was evaluated, showing all the biomarkers, as well as the MASCC scale, statistically significant differences. When comparing performance and characteristics of biomarkers by ROC curves, PCT (0.850) is the biomarker that shows the best performance, followed by PSP (0.752) and sCD25 (0.739).

## CONCLUSIONS

The use of biomarkers in cancer patients with febrile neutropenia postQT has shown to be a useful tool, which can help an early and accurate diagnosis of infectious episodes. PCT is the biomarker that presents the best performance, but PSP and sCD25 have shown a remarkable performance, so they could complement PCT for the management of these patients.

In addition, PSP has shown, together with PCT, its usefulness to evaluate the prognosis of these patients, helping to predict possible complications, with benefits that even improve the MASCC scale.

## KEYWORDS

Febrile neutropenia, MASCC scale, Procalcitonin, C-reactive protein, Pancreatic Stone protein, soluble CD25, Prognosis, Diagnosis.

## *Agradecimientos:*

En primer lugar querría expresar mi agradecimiento y gratitud a mis directores de tesis:

A M<sup>a</sup> Dolores, por su empeño personal en que esta tesis saliera adelante. Sin tu apoyo incondicional y constante probablemente no se hubiera finalizado este trabajo. Gracias por no dejarme desfallecer en los momentos de desánimo, y por toda la confianza y aprecio que me has mostrado siempre desde el momento en que empezamos a trabajar juntos.

A Javier, por sus sabios consejos, por su predisposición absoluta siempre que lo he necesitado, y por dar la visión “clínica” a este trabajo.

En este punto, también querría dar las gracias a Luis, mi director de tesis en la sombra. Gracias por inculcarme tu pasión por la investigación, así como por el laboratorio clínico. Gracias por ser un ejemplo a seguir, y también por compartir tus trabajos conmigo desinteresadamente, lo que me ha permitido conocerte personalmente.

También querría agradecer todo su apoyo a mis compañeros del Laboratorio del HUSL. En primer lugar a mis compañeros residentes, porque siempre que los he necesitado han estado ahí para echar una mano, para reírnos, o para desahogarnos contando los problemas. Gracias por el tiempo que compartimos. Y también al resto del personal del Laboratorio, tanto Facultativos, como TEL, auxiliares y administrativos, que siempre que han podido me han ofrecido su ayuda y me han mostrado su cariño.

Y por último, a mi familia y amigos. A mis padres y hermanos, por ser siempre un apoyo incondicional en todo lo que he hecho en la vida. Gracias por “enseñarme” a ser como soy, por haberme ayudado en todas las decisiones de mi vida, sin condición. A mis hijas, Lucía y Mercedes, por ser mi principal motivación en la vida, por el tiempo que os he robado dedicado a esta tesis, para que veáis que con sacrificio todo es posible, así como que el esfuerzo tiene su recompensa. Y por supuesto, a mi mujer, Merche, por ser el ejemplo de superación y constancia en el que siempre debo mirarme, por tu amor incondicional, y por creer en mí, más que yo mismo, sin ti esta Tesis no habría sido posible, por eso te la dedico.



*“No se puede enseñar nada a un hombre; sólo se le puede ayudar a encontrar la respuesta dentro de sí mismo”*

*Galileo Galilei.*





## ÍNDICE

<b>ÍNDICE.....</b>	<b>17</b>
<b>RELACIÓN DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>21</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS.....</b>	<b>25</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS.....</b>	<b>27</b>
<b>CAPÍTULO I.INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>31</b>
<b>1.1 PACIENTE ONCOLÓGICO.....</b>	<b>31</b>
1.1.1 Incidencia y contextualización.....	31
1.1.2 Tratamientos de quimioterapia.....	31
1.1.3 Urgencias en el paciente oncológico.....	33
<b>1.2 NEUTROPENIA FEBRIL.....</b>	<b>35</b>
1.2.1 Incidencia y factores predisponentes.....	35
1.2.2 Fisiopatología.....	37
1.2.2 Complicaciones infecciosas.....	39
<b>1.3 ESCALAS PRONÓSTICAS.....</b>	<b>41</b>
1.3.1 Definición de las escalas pronósticas.....	41
1.3.2 Escala Talcott.....	42
1.3.3 Escala MASCC.....	43
1.3.4 Escala CISNE.....	45

---

<b>1.4 BIOMARCADORES.....</b>	<b>47</b>
1.4.1 Definición de biomarcador.....	47
1.4.2 Biomarcadores de infección/inflamación.....	48
1.4.2.1 Biomarcadores de infección/inflamación clásicos.....	49
1.4.2.2 Nuevos biomarcadores de infección/inflamación.....	54
<b>CAPÍTULO II. HIPÓTESIS.....</b>	<b>65</b>
<b>CAPÍTULO III. OBJETIVO.....</b>	<b>69</b>
<b>CAPÍTULO IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>73</b>
4.1 DISEÑO Y ÁMBITO DEL ESTUDIO.....	73
4.2 POBLACIÓN DEL ESTUDIO.....	73
4.3 DEFINICIONES.....	73
4.4 VARIABLES.....	74
4.5 MUESTRAS Y ESPECÍMENES.....	76
4.6 PARÁMETROS DE LABORATORIO.....	77
4.7 DETERMINACIÓN DE LOS BIOMARCADORES.....	78
4.7.1 Inmunoensayos.....	78
4.7.2 Determinación de Procalcitonina.....	81
4.7.3 Determinación de Proteína C reactiva.....	81
4.7.4 Determinación de <i>Pancreatic Stone Protein</i> .....	82
4.7.5 Determinación de CD25 soluble.....	83
4.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE DATOS.....	85
4.9 COMITÉ DE ÉTICA.....	86

---

<b>CAPÍTULO V. RESULTADOS.....</b>	<b>91</b>
<b>5.1 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO.....</b>	<b>91</b>
<b>5.2 VALOR DE LOS MARCADORES PARA EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN..</b>	<b>94</b>
5.2.1 Rendimiento diagnóstico de los biomarcadores para la detección de infección.....	96
5.2.2 Comparación de la utilidad diagnóstica de los biomarcadores para detectar infección.....	100
5.2.3 Análisis de regresión para el diagnóstico de infección.....	102
<b>5.3 UTILIDAD PRONÓSTICA DE LOS BIOMARCADORES PARA PREDECIR COMPLICACIONES.....</b>	<b>104</b>
5.3.1 Utilidad de los biomarcadores como predictores del evento primario.....	104
5.3.2 Valor pronóstico para complicaciones secundarias/bacteriemia.....	111
5.3.3 Análisis de regresión para el pronóstico de los biomarcadores y la escala MASCC.....	116
<b>CAPÍTULO VI. DISCUSIÓN.....</b>	<b>121</b>
<b>6.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN.....</b>	<b>121</b>
<b>6.2 UTILIDAD DE LOS BIOMARCADORES PARA EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN.....</b>	<b>124</b>
6.2.1 Rendimiento diagnóstico de los biomarcadores para la detección de infección...	125
6.2.2 Comparación de la utilidad diagnóstica para la detección de infección.....	127
<b>6.3 UTILIDAD PRONÓSTICA DE LOS BIOMARCADORES PARA PREDECIR COMPLICACIONES.....</b>	<b>129</b>
6.3.1 Utilidad predictora de los biomarcadores para eventos primarios.....	131
6.3.2 Utilidad predictora de los biomarcadores para bacteriemia.....	134
<b>6.4 COMPARATIVA DE LOS BIOMARCADORES.....</b>	<b>136</b>

<b>6.5 LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>138</b>
<b>CAPÍTULO VII. CONCLUSIONES.....</b>	<b>143</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>147</b>

## RELACIÓN DE ABREVIATURAS

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

Ag: Antígeno

ASCO: *American Society of Clinical Oncology*

AUC ROC: *Area Under Curve- Receiver Operating Characteristics*

BM: Biomarcadores

BGN: Bacterias Gram negativas

BGP: Bacterias Gram positivas

CD: *Cluster of Differentiation*

CID: Coagulación intravascular diseminada

CISNE: *Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia*

DE: Desviación Estándar

EKG: Electrocardiograma

ELISA: *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

FOD: Fiebre de origen desconocido

G-CSF: Factores estimulantes de colonias de granulocitos

GTP: Guanosín trifosfato

HUSL: Hospital Universitario Santa Lucía

ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva

IDSA: Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas

IL: Interleuquina

IFN- $\gamma$ : Interferón gamma

IY: Índice de Youden

LBP: Proteína Fijadora de Lipopolisacáridos

LCR: Líquido cefalorraquídeo

LPS: Lipopolisacárido

M: Concentración Molar

MASCC: *Multinational Association of Supportive Care of Cancer*

MRSA: *Staphylococcus aureus* meticilin resistente

NCI: *National Cancer Institute*

NF: Neutropenia Febril

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAS: Presión arterial sistólica

PCR: Proteína C Reactiva

PCT: Procalcitonina

pO<sub>2</sub>: Presión parcial de oxígeno

Pro-AMP: Proadrenomedulina

QC: Control de calidad

QT: Quimioterapia

RI: Rango Intercuartil

SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología  
Clínica

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SRIS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica

sTREM-1: *Triggering Receptors Expressed on Myeloid cells-1* soluble

SUH: Servicio de Urgencias Hospitalario

T<sup>a</sup>: Temperatura

TMB: Tetrametilbencidina

TNF: Factor de Necrosis Tumoral

VPN: Valor Predictivo Negativo

VPP: Valor Predictivo Positivo

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos





## ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1: Principales consultas urgentes en el paciente con cáncer.....</i>	<i>34</i>
<i>Tabla 2: Factores predisponentes a sufrir NF.....</i>	<i>36</i>
<i>Tabla 3: Patógenos comúnmente aislados en pacientes con NF.....</i>	<i>40</i>
<i>Tabla 4: Clasificación en base a los criterios de Talcott.....</i>	<i>42</i>
<i>Tabla 5: Sistema de puntuación de la escala MASCC en base a las variables clínicas.....</i>	<i>44</i>
<i>Tabla 6: Puntuación para la escala CISNE.....</i>	<i>46</i>
<i>Tabla 7: Causas de falsos positivos y falsos negativos para procalcitonina.....</i>	<i>53</i>
<i>Tabla 8: Clasificación y propiedades de las principales citoquinas.....</i>	<i>55</i>
<i>Tabla 9: Clasificación de las variables del estudio.....</i>	<i>75</i>
<i>Tabla 10: Determinaciones bioquímicas y características.....</i>	<i>77</i>
<i>Tabla 11: Clasificación de los inmunoensayos.....</i>	<i>79</i>
<i>Tabla 12: Esquema del ensayo ELISA para PSP.....</i>	<i>82</i>
<i>Tabla 13: Esquema del ensayo ELISA para sCD25.....</i>	<i>84</i>
<i>Tabla 14: Características de los pacientes incluidos en el estudio.....</i>	<i>91</i>
<i>Tabla 15: Características de la población del estudio.....</i>	<i>92</i>
<i>Tabla 16: Características de la población según el tipo de neoplasia.....</i>	<i>93</i>
<i>Tabla 17: Características de la población según la presencia o ausencia de infección.....</i>	<i>94</i>
<i>Tabla 18: Características microbiológicas de la población de estudio.....</i>	<i>95</i>
<i>Tabla 19: Concentración de biomarcadores según la presencia de infección.....</i>	<i>96</i>
<i>Tabla 20: Concentración de los biomarcadores según la documentación de la infección.....</i>	<i>98</i>
<i>Tabla 21: Curvas ROC para el diagnóstico de infección.....</i>	<i>101</i>
<i>Tabla 22: Rendimiento diagnóstico de los biomarcadores para infección.....</i>	<i>101</i>
<i>Tabla 23: Rendimiento de los biomarcadores para el diagnóstico de infección con una sensibilidad superior al 90%.....</i>	<i>102</i>
<i>Tabla 24: Regresión logística para el diagnóstico de infección.....</i>	<i>103</i>
<i>Tabla 25: Eventos considerados para evaluar el pronóstico.....</i>	<i>104</i>
<i>Tabla 26: Características de la población según presencia/ausencia de eventos adversos.....</i>	<i>105</i>
<i>Tabla 27: Concentración de los biomarcadores según la presencia/ausencia de eventos adversos.....</i>	<i>106</i>
<i>Tabla 28: Curvas ROC para la predicción de eventos adversos.....</i>	<i>108</i>

---

<i>Tabla 29: Utilidad pronóstica para predecir eventos adversos.....</i>	<i>110</i>
<i>Tabla 30: Rendimiento de los biomarcadores para el pronóstico de eventos adversos con una sensibilidad superior al 90%.....</i>	<i>111</i>
<i>Tabla 31: Características de la población según presencia/ausencia de bacteriemia.....</i>	<i>112</i>
<i>Tabla 32: Concentración de los biomarcadores según la presencia de bacteriemia.....</i>	<i>112</i>
<i>Tabla 33: Curvas ROC para la predicción de bacteriemia.....</i>	<i>113</i>
<i>Tabla 34: Utilidad de los biomarcadores para predecir bacteriemia.....</i>	<i>115</i>
<i>Tabla 35: Rendimiento de los biomarcadores para predecir bacteriemia con una sensibilidad superior al 90% .....</i>	<i>116</i>
<i>Tabla 36: Regresión logística para predecir eventos adversos.....</i>	<i>117</i>
<i>Tabla 37: Regresión logística para predecir bacteriemia.....</i>	<i>118</i>
<i>Tabla 38: Características de los diferentes estudios.....</i>	<i>123</i>

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Mecanismos de acción y síntesis de la PCR.....	50
Figura 2: Cinética de los biomarcadores clásicos .....	51
Figura 3: Estructura de la procalcitonina.....	52
Figura 4: Estructura de la proadrenomodulina.....	56
Figura 5: Mecanismo de formación de la presepsina.....	58
Figura 6: Mecanismo de acción de la LBP.....	59
Figura 7: Regulación de la expresión del receptor de la IL-2.....	61
Figura 8: Metodología del ensayo ELISA.....	81
Figura 9: Diagrama de cajas de los biomarcadores según la presencia de infección.....	97
Figura 10: Diagrama de cajas de los biomarcadores según la clasificación de la infección.....	99
Figura 11: Curvas ROC de los biomarcadores para el diagnóstico de infección.....	100
Figura 12: Diagrama de cajas de los biomarcadores según la presencia de eventos MASCC.....	107
Figura 13: Curvas ROC de los biomarcadores para la predicción de eventos adversos...109	
Figura 14: Curvas ROC para predecir episodios de bacteriemia.....	114



## **1. INTRODUCCIÓN**



## **CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.**

### **1.1. PACIENTE ONCOLÓGICO**

#### **1.1.1. Incidencia y contextualización**

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el cáncer es la principal causa de muerte a escala mundial, atribuyéndole 8,2 millones de muertes en el año 2012, con un número aproximado de 14 millones de nuevos casos, y que se prevé que aumentará hasta los 22 millones de muertes en las próximas 2 décadas (1). En una actualización de este estudio de 2016 realizada por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), se publica que la incidencia del cáncer en el año 2012 en España fue de 215.234 nuevos casos/año, y se prevé un aumento hasta los 246.713 casos/año en el año 2020, como consecuencia del incremento demográfico, así como por el envejecimiento poblacional.

Sin embargo, el desarrollo de la tecnología, que ha logrado un diagnóstico en estadios cada vez más precoces de la enfermedad, y la aparición de tratamientos más eficaces, han permitido que, a pesar de su elevada mortalidad, se haya alargado la supervivencia de estos pacientes en los últimos años. Fruto del aumento de la supervivencia, junto con la edad más avanzada de los pacientes que se pueden someter a tratamiento quimioterápico, y combinado con el efecto mielosupresor de los citostáticos de nueva generación, han aparecido complicaciones asociadas al propio tratamiento de la enfermedad (2).

#### **1.1.2. Tratamientos de quimioterapia**

La elección del tratamiento citostático es vital a la hora del abordaje del cáncer. Es por ello que las principales sociedades estipulan pautas ya conocidas

según el tipo de cáncer, afectación multiorgánica, estadio, mejor respuesta, avances en biología molecular, etc.

Por supuesto, estas pautas están en continua modificación, según los avances de la industria farmacéutica, con tratamientos cada vez más dirigidos, mediante el empleo de anticuerpos monoclonales. Sin embargo, estos avances todavía no han conseguido contrarrestar algunos de los efectos indeseados de las terapias, como son la destrucción de células sanas o la aplasia celular, que predispone al paciente a sufrir las complicaciones de la neutropenia, con el riesgo que esto supone.

Los primeros estudios de fármacos quimioterápicos datan de mediados del siglo XX, y son debido a a la industria armamentística, con el uso del gas mostaza y el posterior descubrimiento de análogos del ácido fólico, empleados como antimetabolitos y origen del Metotrexato actual. Desde entonces, se ha producido un fulgurante avance, asociado a los descubrimientos en los campos de la biología molecular, genética e inmunología, que han contribuido a una mejora evidente en la calidad de vida de los pacientes con cáncer, contribuyendo significativamente a aumentar la supervivencia de estos pacientes (3).

Posteriormente a estos fármacos, aparecieron, siguiendo una metodología similar, análogos de purinas, cuya intención era bloquear la replicación celular, tales como el 5-Fluorouracilo o la 6-Mercaptopurina, incentivada por el descubrimiento de la doble hélice de Watson y Crick para el ADN (4). Otros fármacos desarrollados en esa década fueron diversos alcaloides, que probaron poseer propiedades antitumorales, por su capacidad de inhibir la polimerización de los microtúbulos. Este es el origen de la vincristina, antitumoral que hoy en día se sigue utilizando para varias neoplasias hematológicas, así como tumores sólidos, como el de mama (5).

Desde esa fecha, el número de posibles fármacos ha ido creciendo; sin embargo, no fue hasta 1965 cuando se indicó la posibilidad del uso combinado de tratamientos ya existentes. El éxito de diferentes líneas, tanto en pacientes con leucemia como en el tratamiento de linfomas, permitió establecer la utilidad de la terapia combinada (6). Un nuevo paso de gigante en los avances de la terapia oncológica fue el descubrimiento en los años 70 de la importante utilidad de los tratamientos de quimioterapia en aquellos tumores de tamaño reducido; de ahí



que surgiera el concepto de la terapia adyuvante, como complemento de la quimioterapia a tratamientos previos de cirugía o radioterapia (7).

Todos los tratamientos hasta la fecha se habían destacado como potenciales “venenos”, principalmente para las células cancerígenas, ya que son las que tienen un metabolismo celular más activo, pero también para las células sanas. De ahí que ya desde los primeros estudios sea conocida la necesidad de tratamientos de soporte para estos pacientes, con transfusiones periódicas, tanto de hematíes como de plaquetas, así como la necesidad de instaurar un tratamiento antibiótico de amplio espectro (8,9).

El siguiente salto de calidad en los tratamientos quimioterápicos no fue hasta los años 90, con la introducción en la práctica clínica del primer anticuerpo monoclonal, tras múltiples ensayos clínicos previos, para el bloqueo de la tirosin quinasa en la leucemia mieloide (10). El conocimiento cada vez mayor de la biología molecular, genética y de la inmunología del cáncer ha permitido la búsqueda de tratamientos dirigidos hacia dianas moleculares, lo que se refleja en una disminución de los efectos secundarios, y de las complicaciones propias de los tratamientos citostáticos (11). Estos avances, como aquellos en el tratamiento de soporte, como el empleo de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF), han permitido una reducción considerable de la morbimortalidad asociada a las complicaciones derivadas de los tratamientos.

### **1.1.3. Urgencias en el paciente oncológico**

El paciente oncológico es asiduo de los Servicios de Urgencia Hospitalarios (SUH), y un reto tanto para los profesionales como para el propio sistema sanitario.

La dificultad del manejo de estos pacientes radica en la necesidad de una actuación rápida, junto a la manifestación de signos y síntomas muchas veces confusos, y que pueden ser debidos a una amplia variedad de complicaciones, que van desde las debidas a los propios tratamientos quimioterápicos o de radioterapia, a complicaciones directamente relacionadas con el progreso de la enfermedad.

En la Tabla 1 se recogen algunas de las principales complicaciones a las que se pueden ver predispuestos estos pacientes y que son consultas frecuentes en los SUH (12) (Tabla1).

<b>Tabla 1. Principales causas de consulta urgente en el paciente con cáncer</b>	
<b>Causas relacionadas con la radioterapia</b>	
	Reacciones en la piel
	Diarrea/ Nauseas/ Vómitos
	Insuficiencia respiratoria
<b>Causas relacionadas con tratamientos de quimioterapia</b>	
	Neutropenia febril
	Diarrea/Nauseas/ Vómitos
	Mucositis y esofagitis
	Reacciones de hipersensibilidad
	Insuficiencia renal
	Alteraciones electrolíticas
	Arritmias
<b>Causas relacionadas directamente con el tumor</b>	
	Derrames ( pleural, ascítico, pericárdico)
	Síndrome de vena cava superior
	Hipercalcemia tumoral
	Metástasis cerebrales
	Síndrome de compresión medular
	Síndrome de lisis tumoral
	Obstrucción intestinal o bronquial
	Dolores secundarios al tumor
<b>Causas independientes de la enfermedad neoplásica</b>	
	Cólico nefrítico
	Fenómenos tromboémbólicos

## 1.2. NEUTROPENIA FEBRIL

### 1.2.1. Incidencia y factores predisponentes

La neutropenia febril (NF) es una de las principales complicaciones en estos pacientes tratados con quimioterapia (QT), ya que constituye un factor de alto riesgo para el desarrollo de complicaciones infecciosas, asociadas a una elevada morbimortalidad (13).

Según una de las guías más recientes (14), se calcula que la incidencia de los episodios de NF está en torno a 8 casos por cada 1000 pacientes que son tratados con QT, con una duración aproximada del episodio neutropénico, dependiente del tipo de pauta de tratamiento, alrededor de 6-8 días. Hay estudios prospectivos que cifran la incidencia del primer episodio neutropénico en un 6% de los pacientes tratados con QT (15), mientras que otros estudios de mayor tamaño han observado incidencias que oscilan entre un 13-21% (16). Además, se estima que el rango de pacientes con posibles complicaciones infecciosas severas es del 20-30%, con una mortalidad en torno al 10% en algunos grupos de pacientes, según Kuderer y cols. (17).

Por otra parte, supone el alargamiento del tiempo de hospitalización de los enfermos, así como el retraso del tratamiento o la necesidad de alternativas a éste, lo que supone un serio perjuicio, tanto para el sistema sanitario, por el aumento considerable de los costes, como principalmente para los propios pacientes, que pueden verse afectados por complicaciones propias de la hospitalización, así como por el progreso de la enfermedad tumoral de base, ante el retraso del tratamiento (18).

El empleo de nuevas terapias con G-CSF ha conseguido reducir la duración de los episodios neutropénicos, y prevenir en cierta manera las complicaciones infecciosas derivadas (19,20); sin embargo, el desarrollo de nuevos anticuerpos monoclonales, y el empleo de tratamientos biológicos cada vez más frecuentes, ha aumentado la predisposición de estos pacientes a infecciones recurrentes.

Además la duración del episodio de neutropenia y su gravedad dependen fundamentalmente del tipo de terapia, clasificándose los tratamientos citostáticos, según el riesgo de producir NF, en alto (>20%), intermedio (10-20%), o bajo (<10%).

Otro factor que juega en contra es el envejecimiento de estos pacientes, ya que se ha comprobado que la edad es otro de los factores que predisponen a sufrir episodios más recurrentes y de mayor gravedad. Por ello, a pesar de los avances y el empleo de G-CSF para evitar los episodios de neutropenia, sigue siendo un problema frecuente en el manejo de estos enfermos, y se estima según el estudio de Chan y cols. que hasta un 16% de los pacientes sometidos a QT presentarán al menos un episodio de neutropenia (21).

Junto con la edad avanzada y el tratamiento citostático, el tipo de tumor es otro factor de riesgo importante para el desarrollo de NF, siendo la predisposición mucho mayor en aquellos pacientes con tumores hematológicos.

Se pueden enumerar una serie de factores secundarios que también predisponen a sufrir episodios neutropénicos tras el tratamiento citoestático (22), y que se tienen en cuenta a la hora de la profilaxis con G-CSF (Tabla 2).

<b>Tabla 2. Factores predisponentes a sufrir NF</b>	
<b>Factores principales</b>	
	Edad avanzada
	Tratamiento citostático
	Tipo de tumor
<b>Factores secundarios</b>	
	Quimioterapia previa
	Enfermedad tumoral avanzada
	Pobre estado nutricional
	Infección previa
	Disfunción hepática
	Infección por VIH
	Cirugía reciente
	Función renal deteriorada
	Afectación cardíaca

Si nos ceñimos a la definición de NF que propone la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), se considera neutropenia un conteo de neutrófilos  $< 0,5 \cdot 10^9/L$  ó un número de neutrófilos por debajo de  $1,0 \cdot 10^9/L$  con un probable descenso hasta  $< 0,5 \cdot 10^9/L$ , y la fiebre se considera como una única medida  $\geq 38,3^\circ C$  ó una temperatura de  $\geq 38^\circ C$  durante una hora (23). Esta definición de la IDSA ha sido revisada y modificada posteriormente para estratificar la severidad de la neutropenia, así se define neutropenia como un conteo de neutrófilos  $< 1,0 \cdot 10^9/L$ , neutropenia severa si el recuento es  $< 0,5 \cdot 10^9/L$ , y en caso de que el recuento de neutrófilos sea  $< 0,1 \cdot 10^9/L$ , neutropenia profunda (24). Esta misma definición de NF es la más aceptada en la actualidad; de hecho, es la adoptada por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) en sus protocolos (25).

### 1.2.2. Fisiopatología

El sistema inmune o inmunitario es el responsable de dar respuesta y combatir las distintas agresiones a las que se puede ver sometido el organismo, ya sea por acción de microorganismos, fundamentalmente virus o bacterias, agresiones físicas, o por las células del propio organismo, como sucede en el cáncer. El sistema inmunitario lo forman un conjunto de barreras y membranas, combinadas con diferentes tipos de células, con funciones diversas y especializadas a su vez, que se distribuyen por diferentes tejidos y órganos y que fluyen en el torrente sanguíneo. A su vez, se puede dividir en dos tipos, el sistema inmune innato y el sistema inmune adaptativo, que se diferencian en el tipo de respuesta que dan frente a la agresión.

Dentro de la complejidad que supone la defensa del organismo, el papel de cada uno de los actores involucrados es crucial, para en conjunto poder dar respuesta contra la infección. Unos de los mecanismos claves en la defensa por parte del sistema inmune innato es la fagocitosis por una variedad amplia de células, siendo ésta la capacidad por parte de las células para ingerir o incluir dentro de su citoplasma patógenos o restos celulares, con la finalidad de neutralizarlos y deshacerse de ellos. Esta función es llevada a cabo por un

conjunto de células llamados fagocitos, que engloba a los neutrófilos, macrófagos y las células dendríticas, constituyendo una defensa fundamental del organismo.

El término de neutropenia o agranulocitosis hace mención a un descenso anormal del número de neutrófilos en el torrente sanguíneo, lo que reduce la capacidad del organismo para poder responder en las fases iniciales de la respuesta inflamatoria, principalmente frente a bacterias y hongos. Además del retraso en los mecanismos de acción de la respuesta inflamatoria, se predispone al organismo a verse afectado por infecciones endógenas, por la propia flora bacteriana del organismo (mucositis, gastroenteritis), que junto con el retraso en la aparición de signos de inflamación (fiebre, leucocitosis, etc.) puede llevar al desarrollo de serias complicaciones.

En lo que se refiere a la etiología de la enfermedad podemos recoger, a gran escala, dos posibles causas como responsables de la neutropenia:

- Granulopoyesis ineficaz. Éste sería el motivo en caso de que un tumor afecte la capacidad de la médula ósea para generar los precursores hematopoyéticos, como pueden ser los tumores hematológicos, síndromes mielodisplásicos o tumores sólidos con infiltración medular. También existen trastornos genéticos, menos frecuentes, donde se reduce considerablemente la capacidad de producción por parte de la médula ósea, así como en aquellos trastornos que conllevan un secuestro esplénico de los granulocitos.

- Destrucción precoz de los neutrófilos. Ésta puede ser inducida por la toxicidad de diversos tipos de tratamientos, que engloban desde antiinflamatorios, antiepilépticos, antibióticos, hasta los tratamientos citotóxicos, que son los que más nos afectan en nuestro estudio. Esta destrucción de las células granulopoyéticas también puede ser provocada por diferentes tipos de infecciones, tanto víricas (VIH) como bacterianas, fruto de la producción de endotoxinas.

La quimioterapia actúa destruyendo las células que crecen rápidamente, una característica de las células cancerosas. Desgraciadamente, la quimioterapia afecta también a las células normales que crecen rápidamente, como las células sanguíneas en la médula ósea, las células de los folículos del pelo o las células de la boca y el intestino. Las células sanguíneas tienen un reemplazo rápido, y sobre

todo una capacidad grande de regenerarse, para en caso de ser necesario hacer frente a una infección. Como ejemplo, un adulto genera en torno a  $1 \times 10^{11}$  neutrófilos/día, cada uno de los cuales circula únicamente 6 horas en la sangre.

El tipo o la dosis de quimioterapia influye sobre cuándo disminuyen los niveles de neutrófilos. Como ya hemos dicho, los tratamientos de QT se pueden clasificar según el riesgo de producir episodios neutropénicos. Por lo general, los niveles de neutrófilos comienzan a caer aproximadamente una semana después del comienzo de la quimioterapia y alcanzan un mínimo alrededor de 7 a 14 días después del tratamiento. A este punto se le denomina *nadir*, siendo el momento en que el organismo es más sensible a verse afectado por infecciones. A continuación, el recuento de neutrófilos comienza a remontar conforme la médula ósea reanuda su producción normal.

### 1.2.3. Complicaciones infecciosas

La principal consecuencia de los episodios de neutropenia generados por la QT es la predisposición de estos pacientes a verse afectados por infecciones recurrentes, y las probables complicaciones asociadas.

Dentro de las complicaciones infecciosas por la falta de capacidad fagocítica, propia de los polimorfonucleares, se sabe que los episodios de bacteriemias y fungemias son los más habituales en estos pacientes, en ocasiones por microorganismos típicamente considerados como no patógenos o contaminantes. Muchas veces se trata de infecciones nosocomiales, debido al manejo hospitalario frecuente de estos pacientes, y donde los focos de infección son múltiples: catéteres endovenosos, sondajes urinarios, operaciones quirúrgicas, etc. Además, estos pacientes están sometidos a un mayor riesgo de reactivación de infecciones pasadas (26). En este grupo de microorganismos se deben incluir la infecciones por estafilococos coagulasa negativo, que se han multiplicado en los últimos años (27).

La epidemiología de estas infecciones ha ido variando con el tiempo, y así, mientras en los años 60-70 predominaban las infecciones por bacterias Gram negativas (BGN), se ha constatado un resurgir de infecciones por microorganismos Gram positivos, especialmente del género *Staphylococcus*, y por

otros nuevos, como aquellos de la familia *S. viridans* (28). Este cambio en la epidemiología de la infección ha sido relacionado con diversos factores, entre los que destacan los protocolos de quimioterapia más agresivos, que producen mucositis y aplasias más intensas, el empleo de sistemas de acceso venoso permanente en muchos pacientes y también el uso de profilaxis antibiótica con fármacos activos frente a BGN, como cotrimoxazol y quinolonas (29). En la tabla 3, adaptada de Knight T. y cols (12), se recoge un resumen de los patógenos más comúnmente aislados en los episodios de neutropenia febril (Tabla 3).

<b>Tabla 3. Patógenos comúnmente aislados en pacientes con NF</b>	
<b>Bacterias Gram Positivas</b>	
<i>Staphylococcus</i> Coagulasa Negativa	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Enterococcus spp.</i>	<i>Streptococcus</i> del género <i>Viridans</i>
<b>Bacterias Gram Negativas</b>	
<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Klebsiellas spp.</i>	<i>Strenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Acinetobacter spp.</i>
<i>Citrobacter spp.</i>	
<b>Otras bacterias</b>	
<i>Clostridium difficile</i>	Anaerobios
<i>Mycobacterias</i>	
<b>Hongos</b>	
<i>Aspergillus</i>	
<i>Candida spp.</i>	

Otro problema que ha surgido con frecuencia en este tipo de pacientes es la aparición de microorganismos multirresistentes, en los que la dificultad del abordaje antibiótico complica más si cabe su manejo (30). El empleo frecuente de profilaxis con quinolonas ha contribuido a la proliferación de cepas de bacilos



Gram negativos resistentes a estos fármacos (31), y, además de ser necesario el empleo de otros antibióticos o combinación de ellos, abre la puerta a la aparición de nuevos patógenos multirresistentes, de modo que, junto a la aparición de enterobacterias resistentes a las quinolonas, en estos pacientes se ha visto un aumento de *Staphylococcus aureus* meticilin resistentes (MRSA), *Enterococcus spp.* resistentes a vancomicina o cepas de *Clostridium difficile* de elevada virulencia (14).

Estas nuevas complicaciones obligan a revisar continuamente el abordaje terapéutico de los pacientes, así como a establecer unos protocolos muy estrictos en el seguimiento de los mismos (13,24,32).

El diagnóstico precoz de infección es esencial para evitar retrasos en el tratamiento de la misma, asociados a un peor pronóstico, contribuir a un uso racional de antibióticos y simplificar el manejo terapéutico de aquellos pacientes de bajo riesgo, con opciones como el empleo de terapia antibiótica oral y el tratamiento ambulatorio, que contribuyen a mejorar la calidad de vida del paciente y a la reducción de los costes sanitarios (33).

### 1.3. ESCALAS PRONÓSTICAS EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL

#### 1.3.1. Definición de las escalas pronósticas

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 (34). En este sentido, se han creado escalas de estratificación del riesgo individual que permitan el éxito de pautas de tratamiento alternativas.

El empleo de escalas clínicas, sobre todo con interés pronóstico, es una herramienta habitual en la práctica clínica, con el objetivo de usar variables fisiológicas disponibles al ingreso y durante su estancia, para predecir eventos individuales en el paciente ingresado.

Estas escalas predictivas surgen del análisis de grandes cohortes, tratando de extrapolar mediante algoritmos el comportamiento individual de los pacientes. Por supuesto, presentan ciertas limitaciones, ya que no siempre es posible extrapolar los resultados individualmente, y es difícil aplicar las escalas en grupos

de pacientes que no cumplan todas las condiciones de la población o grupos con condiciones particulares.

### 1.3.2. Escala Talcott

Los primeros estudios para intentar clasificar a los pacientes en diferentes grupos en base a criterios de gravedad proceden del año 1988, de Talcott (35). En base a un análisis detallado de la historia clínica y del tratamiento citostático, junto con las comorbilidades y con el estadio de la enfermedad, se proponía la clasificación de los pacientes en 4 grupos, según la probabilidad de desarrollar complicaciones y la gravedad de éstas (Tabla 4).

<b>Tabla 4.</b> Clasificación en base a los criterios de Talcott.	
<b>Clasificación</b>	<b>Criterios de inclusión</b>
<b>Grupo 1</b>	Pacientes previamente ingresados en el momento de desarrollar fiebre.
<b>Grupo 2</b>	Pacientes con otras comorbilidades.
<b>Grupo 3</b>	Pacientes sin comorbilidades, pero con cáncer descontrolado.
<b>Grupo 4</b>	Pacientes con neutropenia y fiebre, pero sin las complicaciones de los grupos anteriores.

En posteriores estudios con un mayor número de pacientes y de diferentes centros, en base a los grupos establecidos en el primer estudio, y con los criterios ya predeterminados para clasificarlos, llegaron a validar que los pacientes del grupo 4, aquellos con menores probabilidades de desarrollar complicaciones, eran candidatos a un seguimiento menos estricto, con posible tratamiento sin hospitalización y terapia antibiótica menos severa (36). Posteriormente, múltiples estudios han aplicado estos criterios para el abordaje de estos pacientes en diferentes centros hospitalarios (37,38). Por supuesto, el empleo de estas escalas clínicas no está exento de eventos adversos por una mala clasificación de los pacientes en base a los criterios clínicos, por lo que muchas veces estos enfermos

reingresan con un grado más alto de severidad (39). Debido a esto, es fundamental que, a pesar de que se produzca un seguimiento más laxo en este tipo de pacientes de bajo riesgo, sin ingreso hospitalario, el sistema sanitario siga controlando su evolución, con revisiones periódicas, para descartar eventuales complicaciones.

La escala Talcott se ha visto relegada con la llegada del *score* MASCC, ya que éste la supera en sensibilidad, a la vez que se reduce el porcentaje de pacientes mal clasificados, con un considerable incremento de los pacientes que se clasifican como de bajo riesgo por parte de la escala MASCC (40).

### 1.3.3. Escala MASCC

En el año 2000, la Asociación Multinacional para el Apoyo de los Cuidados del Cáncer (MASCC, de sus siglas en inglés, *Multinational Association of Supportive Care of Cancer*), se propuso definir un *score* o puntuación internacional para clasificar a los pacientes con episodios de neutropenia febril, y poder seleccionar aquellos de bajo riesgo para el desarrollo de complicaciones infecciosas (41). Para ello, se diseñó un estudio prospectivo observacional multicéntrico que incluyó más de 700 pacientes con episodios de NF.

De forma similar a los estudios previos de Talcott, este índice MASCC fue desarrollado para predecir la gravedad de los episodios de neutropenia febril, con el objetivo de identificar un grupo de bajo riesgo que fuera candidato a una reducción en el tratamiento de soporte. Así, la estratificación del riesgo de estos pacientes prevé el uso de antibióticos por vía oral, frente a la vía parenteral, o el alta precoz mediante el soporte de la hospitalización domiciliaria, en pacientes identificados como de bajo riesgo para desarrollar complicaciones graves o morir. Mediante un sistema de puntuación en base a una serie de variables clínicas, se clasifica al paciente en bajo o alto riesgo, según el criterio de la puntuación obtenida, siendo 21 el límite de puntuación establecido para la clasificación (Índice MASCC < 21: Pacientes de alto riesgo) (Tabla 5) (42).

**Tabla 5.** Sistema de puntuación de la escala MASCC en base a las variables clínicas

<b>Característica</b>	<b>Puntuación</b>
<b>Severidad de la enfermedad: leve o ausente</b>	5
<b>No hipotensión</b>	5
<b>No enfermedad pulmonar obstructiva crónica</b>	4
<b>No infección fúngica</b>	4
<b>No deshidratación</b>	3
<b>Severidad de la enfermedad: Moderada</b>	3
<b>Ambulante</b>	3
<b>Edad &lt;60 años</b>	2

Actualmente, este índice es el más empleado para evaluar los episodios de NF, debido a que presenta una mayor sensibilidad y una especificidad similar a esquemas de decisión anteriores, con menos errores de clasificación de los pacientes. Además, ha sido ampliamente validado y estudiado para clasificar a estos pacientes (43–45). En los inicios se cuestionó su utilidad para el manejo de los pacientes hematológicos, cuyos episodios de neutropenia son más complejos. Además, no se tiene en cuenta la variable de la severidad de la neutropenia, ni su duración en la escala. A pesar de ello, hay varios estudios que avalan su utilidad para este tipo de pacientes (46,47).

No obstante, no está exenta de inconvenientes, como el hecho de que el criterio de severidad de la enfermedad, con un peso muy importante en el índice, no está claramente definido, con lo que depende mucho del criterio del clínico, introduciendo un factor de subjetividad considerable (48). También se ha criticado el gran peso que tiene el criterio de ausencia de hipotensión (5 puntos), ya que nos puede influir mucho en la clasificación final de los pacientes, sin tener

en cuenta si la influencia en la presión arterial es debida a otros factores independientes del proceso neutropénico (49).

Por ello, ya han surgido modificaciones en las que se postula su empleo combinado con biomarcadores para mejorar su rendimiento (50,51). Fundamentalmente, se ha propuesto su empleo combinado con procalcitonina (PCT), y también hay algún estudio que habla de proteína C reactiva (PCR), como el de Combariza y cols. Sin embargo, no hay unanimidad con respecto a la hora de inclusión del biomarcador; por ejemplo, hay ciertas discrepancias sobre si la rentabilidad es mayor incluyendo la PCT en aquellos pacientes ya clasificados como bajo riesgo mediante el *score* MASCC, con lo que reduciríamos casos de falsos negativos, evitando el desarrollo de bacteriemias o incluso procesos sépticos, clasificados erróneamente por el MASCC como de bajo riesgo, o si por otro lado incluir el biomarcador en toda la población permite una clasificación más certera con un criterio más objetivo que contrarreste algún criterio de la escala (50).

Actualmente, ya se ha postulado la necesidad de un cambio de modelo, fundamentado en el hecho de que la escala MASCC no ayuda a la toma de decisiones en aquellos pacientes de pronóstico incierto, donde su contribución sería más valiosa (52). Según Carmona-Bayonas y cols., la escala clasifica con relativa fiabilidad a aquellos pacientes de alto riesgo, en los cuales la situación de gravedad es evidente, y la orientación diagnóstica suele ser clara, sin necesidad de aplicar la escala. Sin embargo, la sensibilidad de la escala se reduce en los pacientes que pueden presentar más dudas a la hora de la toma de decisiones, y donde la escala no aportaría información de gran utilidad. Es en este contexto donde surge la necesidad de nuevas escalas, como la CISNE.

#### 1.3.4. Escala CISNE

El último *score* que ha surgido como herramienta de utilidad para la clasificación de los pacientes con NF es del año 2015. Se trata de una escala que aparece a partir del estudio FINITE (Evaluación de Factores Pronósticos en Fiebre Neutropénica, Tumor Sólido y Episodios Estables), que contó con más de 1.100 casos de NF en diferentes hospitales españoles y sudamericanos (53). La finalidad

de este estudio era la de validar la escala CISNE (*Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia*) para clasificar e identificar pacientes de bajo riesgo, a los que se les podría evitar un tratamiento hospitalario más intensivo, y confirmar los resultados de estudios previos (54), comparándolos con las escalas ya conocidas.

La escala clasifica a los pacientes en 3 grupos en base a su puntuación, según una serie de características: riesgo bajo (0 puntos), riesgo intermedio (1-2 puntos) y alto riesgo (>3 puntos) (Tabla 6).

<b>Tabla 6. Puntuación para la escala CISNE</b>	
<b>Característica</b>	<b>Puntuación</b>
Hiperglucemia inducida por estrés	<b>2</b>
Estatus del paciente según el <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) $\geq 2$	<b>2</b>
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	<b>1</b>
Enfermedad cardiovascular crónica	<b>1</b>
< 200 Monocitos/ $\mu$ L	<b>1</b>
Grado de Mucositis según el <i>National Cancer Institute</i> (NCI) $\geq 2$	<b>1</b>

Los autores compararon esta escala con las anteriores mediante el empleo de curvas ROC (*Receiver Operating Characteristics*) para predecir futuras complicaciones, mejorando el área bajo la curva en el caso de la escala CISNE (0,868) tanto a la escala diseñada por Talcott (0,652) como al score MASCC (0,721), por lo que, a falta de más estudios que confirmen estos resultados, puede ser una herramienta útil en el futuro (53).

La escala, a diferencia de las anteriores, no pretende sólo identificar a los pacientes de bajo riesgo, sino también ofrecer un valor pronóstico de posibles complicaciones, tratando de predecir el riesgo de éstas.

Otra característica propia de la escala CISNE frente a sus predecesoras es su especificidad para pacientes con tumor sólido. Por otro lado, los pacientes incluidos deben ser clínicamente estables, condición que los autores definieron

como ausencia de fallo orgánico, hipotensión, insuficiencia orgánica o shock séptico, dentro de las 3 primeras horas desde el diagnóstico de NF. Tampoco deben haber presentado infecciones severas ni complicaciones serias previas.

A pesar de estas restricciones, a falta de más estudios que avalen la escala, sus autores defienden su utilidad frente a sus predecesoras, sobre todo a la hora de contribuir en la toma de decisiones en aquellos pacientes cuya situación clínica se encuentra en la zona de incertidumbre (52).

#### 1.4. BIOMARCADORES

##### 1.4.1. Definición de biomarcador

Un biomarcador o marcador biológico se define como una sustancia (moléculas pequeñas, biomoléculas o incluso células) utilizada como señal o indicador de un estado biológico, que se puede medir de forma objetiva, y que nos indica si un proceso, ya sea bioquímico, fisiológico o morfológico, es normal o patológico (55).

Hay una serie de características que se deben exigir a un biomarcador para que sea útil para evaluar un proceso en cuestión. El biomarcador ideal no existe, pero para que se aproxime a él, una molécula o sustancia debe cumplir:

- Aportar información adicional a los datos clínicos del paciente y ayudar a la toma de decisiones.
- Ayudar a establecer un diagnóstico precoz, incluso antes de la manifestación de otros signos y síntomas característicos del proceso a evaluar, contribuyendo al inicio temprano de la terapia adecuada y al diagnóstico de la enfermedad en estadios iniciales.
- Cuantificar la gravedad y estratificar el riesgo. En este sentido, una de las principales utilidades de los biomarcadores es el aumento del poder predictivo de las escalas pronósticas o modelos de predicción anteriormente citados.

- Monitorizar la evolución del proceso, y en caso de disponerse, la respuesta al tratamiento, de forma que sirva de guía para el inicio, cese o cambio de la terapia.
- Disponer de la metodología adecuada para garantizar la obtención de resultados rápidos y fiables desde el punto de vista analítico, con un tiempo de respuesta adecuado.
- Presentar la mayor sensibilidad posible, combinada con una especificidad elevada, de modo que tenga un alto valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).
- Una cualidad deseable es que sea capaz de predecir complicaciones futuras, es decir, que su utilidad con finalidad pronóstica mejore la de las herramientas actuales.

#### **1.4.2. Biomarcadores de infección/inflamación**

Dentro de la categoría de biomarcadores, a los de infección-inflamación se les considera biomarcadores de urgencia, por la necesidad de una respuesta rápida, por la gravedad del proceso que muchas veces llevan asociado y por la necesidad de instaurar tratamientos y respuestas terapéuticas precoces (56).

Se han descrito diversos biomarcadores de infección-inflamación. En una revisión en Medline del año 2010 (57), C. Pierrakos y J.L. Vincent encontraron 178 biomarcadores infecciosos diferentes en los 3.370 estudios que relacionaban la sepsis con estos, la mayoría de ellos con el objetivo de evaluar su capacidad pronóstica y, en menor medida, la diagnóstica y otras utilidades, sobre todo en el contexto de pacientes críticos y en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Muchos de estos biomarcadores han sido propuestos para ser utilizados en el campo de la sepsis, más que en ninguna otra patología; sin embargo, muchas de sus características son extrapolables a los procesos infecciosos en general.

La naturaleza de los biomarcadores de infección-inflamación es muy variable, incluyendo citoquinas, proteínas de fase aguda, factores de la coagulación, vasodilatación, daño endotelial, disfunción orgánica, receptores solubles, receptores de superficie celular, etc., y muchos de ellos pueden ser de interés en nuestro estudio (58).



La utilidad de un biomarcador está condicionada por el contexto en el que va a ser utilizado (59), de tal modo que para decidir cuál puede ser el más adecuado debemos considerar parámetros tales como: vida media, especificidad, pico máximo en su cinética, sensibilidad, interferencias, etc (55).

Aunque los biomarcadores han demostrado ser útiles en diferentes aspectos del paciente infectado, sobre todo a su ingreso en el Servicio de Urgencias (SUH), en el que el primer reto es la identificación de la infección, habitualmente se usan como criterio de exclusión (60).

#### *1.4.2.1. Biomarcadores de infección/inflamación clásicos*

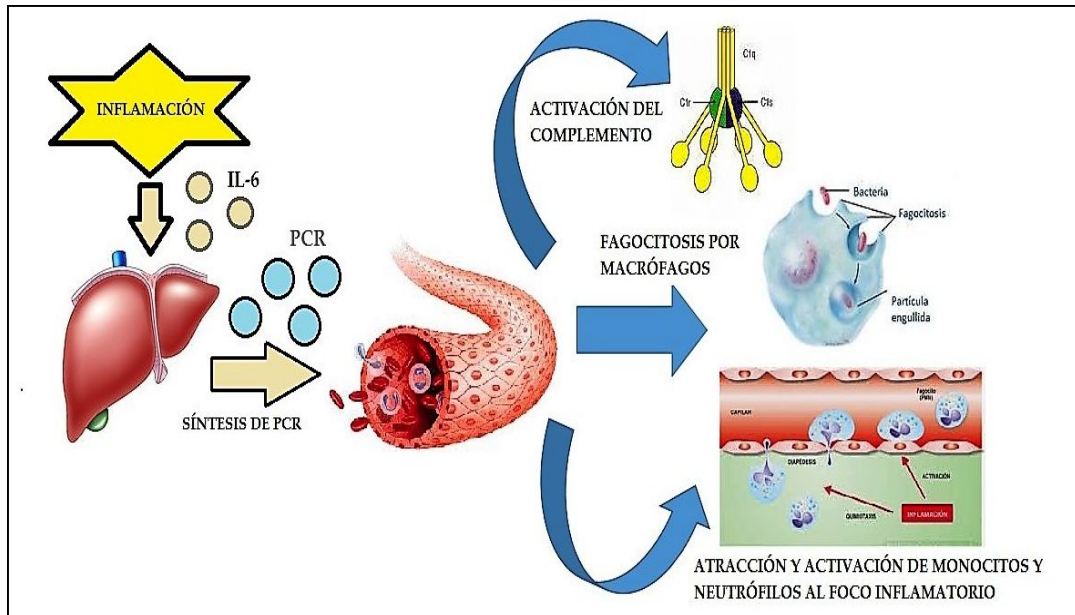
En la búsqueda de biomarcadores que puedan ayudar a distinguir los procesos infecciosos de los que no lo son de una forma fiable, se han estudiado multitud de moléculas, fundamentalmente proteínas de fase aguda, que se liberan como respuesta al proceso inflamatorio. En este grupo, podemos citar proteínas como el fibrinógeno o la proteína del amiloide A, que debido a su falta de especificidad han resultado poco útiles, y han quedado obsoletas frente a moléculas de mayor interés.

Dentro de los biomarcadores que podemos clasificar como “clásicos”, introduciremos aquellos en los que su uso habitual está establecido como rutina en las guías clínicas para el manejo de los pacientes con sospecha de un proceso infeccioso. Para ello, no sólo es importante, su sensibilidad y especificidad para ser reflejo del proceso infeccioso, sino que también se puedan introducir en la rutina de los laboratorios clínicos, por su disponibilidad a la hora de su determinación. Como biomarcadores de infección-inflamación en la práctica diaria de nuestro hospital se utilizan la proteína C reactiva y la procalcitonina, que son los que acumulan más evidencias científicas de su utilidad en multitud de procesos infecciosos (61–64).

#### • Proteína C Reactiva (PCR)

La PCR es una proteína plasmática no glicosilada de fase aguda, cuyo nivel se incrementa en respuesta a un proceso inflamatorio, como consecuencia de liberación de interleuquina-6 (IL-6) por macrófagos, células endoteliales y linfocitos T (65). Se sintetiza en el hígado y está formada por cinco subunidades

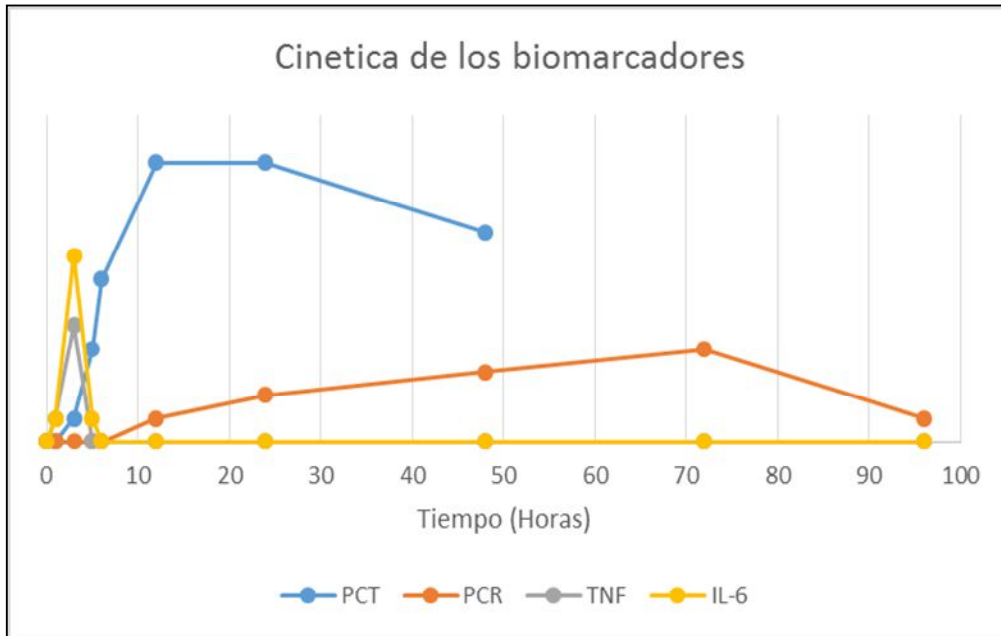
idénticas unidas por enlaces no covalentes; cada subunidad está constituida por 206 aminoácidos (66).



**Figura 1.** Mecanismos de acción y de síntesis de la PCR. Adaptada de Kindt y cols.

Se cree que su función es activar al complemento mediante su unión a la fosfocolina, a través del cual se produce la fagocitosis por parte de los macrófagos de células dañadas o de cuerpos extraños (67). También parece tener un rol importante en la inmunidad innata del organismo, aunque su mecanismo de acción exacto *in vivo* no se conoce completamente (65) (Figura 1).

Una de las principales ventajas de la PCR es que es un marcador relativamente precoz, y sobre todo, bastante sensible (68). Como muchas proteínas de fase aguda, la PCR está normalmente presente en niveles muy bajos en el plasma, pero se incrementa rápida y significativamente en respuesta a una variedad de condiciones inflamatorias o infecciosas (69) (Figura 2).



**Figura 2.** Cinética de los biomarcadores clásicos. Adaptado de Cernada M. y cols.

Sin embargo, la PCR presenta ciertas limitaciones a la hora de actuar como biomarcador infeccioso: la primera es el hecho de poseer una especificidad muy baja, puesto que se eleva en multitud de procesos inflamatorios, ya sean por causas infecciosas o no, lo que le resta utilidad (70). Otro inconveniente, como se puede comprobar en la Figura 2, es que su cinética es más lenta que la de la PCT (69). Mientras que PCT empieza a elevarse alrededor de las 5-6 horas desde el comienzo de la infección, alcanzando su meseta en torno a las 12 horas, en el caso de la PCR esta elevación es más pausada, iniciándose a partir de las 10 horas y alcanzando su máximo superados los 3 días.

Por otro lado, su concentración es edad-estado fisiológico dependiente, lo que debe tenerse en cuenta a la hora de establecer puntos de corte o valores de referencia. No obstante, sigue siendo el parámetro más solicitado como marcador de procesos infecciosos (71).

- Procalcitonina (PCT)

La PCT es un péptido de 116 aminoácidos precursor de la hormona calcitonina (Figura 3). En condiciones fisiológicas su nivel es muy bajo, salvo en los recién nacidos, ya que es sintetizada únicamente por las células neuroendocrinas, y sufre proteólisis, primero por la prohormona convertasa para formar un propéptido, que tras una nueva escisión da lugar a la calcitonina, que participa en la regulación del metabolismo cálcico, tras un proceso de maduración en la gránulos C, antes de liberarse al torrente sanguíneo (72).

Por ello, los niveles plasmáticos de PCT son prácticamente nulos, sin embargo, en caso de infección bacteriana, principalmente a nivel sistémico, sus niveles se disparan por una sobreexpresión del gen CALC-I en diferentes órganos como respuesta a diversos estímulos, tales como las endotoxinas bacterianas, citocinas proinflamatorias o los lipopolisacáridos de la pared bacteriana de gram negativos, por acción del sistema mononuclear fagocítico, lo que la convierte actualmente en uno de los biomarcadores de mayor utilidad para el diagnóstico de procesos infecciosos (73).

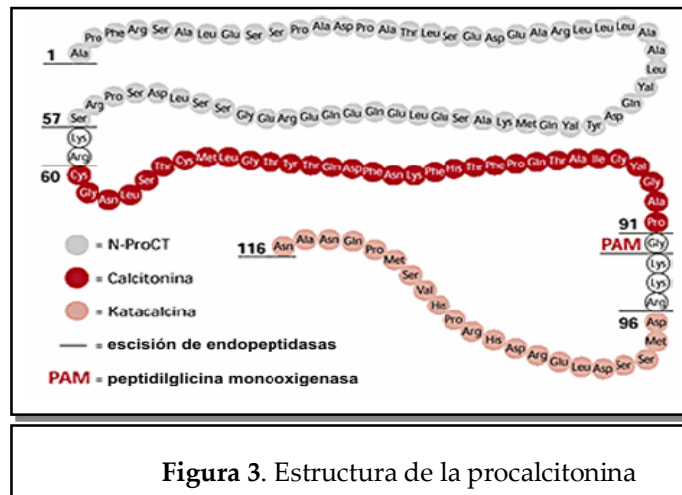


Figura 3. Estructura de la procalcitonina

Aunque su función biológica en los procesos infecciosos no está claramente establecida, parece ser que juega un papel inmunomodulador, participando en la quimiotaxis de los monocitos, así como en la síntesis del óxido nítrico (74).

Una de sus principales ventajas frente a la PCR es su cinética, produciéndose una elevación muy rápida de sus niveles, detectándose en suero a

las 2-3 horas tras un estímulo infeccioso. El pico máximo se presenta entre las 6 y 12 horas, y se mantiene estable hasta 24 horas (Figura 2) (56). En ausencia de estímulos posteriores, los valores de PCT volverán a la normalidad hacia el tercer día, pero permanecerán elevados mientras no se resuelva el proceso infeccioso, lo que nos permite el seguimiento de recaídas y de respuesta al tratamiento (75). Además, presenta una elevada estabilidad sérica, fundamental para su monitorización. Otra ventaja a tener en cuenta es que no se ve afectada por la insuficiencia renal, ya que su excreción urinaria es minoritaria, siendo su eliminación por la vía de la proteólisis (76).

No obstante, como ya hemos dicho, no existe el biomarcador perfecto, y la PCT también presenta ciertas limitaciones. Aunque mejora sustancialmente la especificidad de la PCR, se conocen diversas causas tanto de falsos positivos como de falsos negativos (Tabla 7).

<b>Tabla 7. Causas de falsos positivos y falsos negativos para PCT</b>	
<b>Falsos positivos</b>	<b>Falsos negativos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recién nacidos (fisiológicamente) los primeros días de vida.</li> <li>• Síndrome de distrés respiratorio.</li> <li>• Traumatismos mecánicos/ quirúrgicos.</li> <li>• Administración de terapias biológicas con anticuerpos.</li> <li>• Rechazo de trasplantes.</li> <li>• Neumonitis química.</li> <li>• Quemaduras graves y golpes de calor.</li> <li>• Pacientes con cáncer medular de tiroides o tumores con producción de hormonas paraneoplásicas.</li> <li>• Fiebre mediterránea familiar.</li> <li>• Tratamiento del melanoma con TNF<math>\alpha</math>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Curso temprano de la infección.</li> <li>• Infecciones localizadas.</li> <li>• Endocarditis subaguda.</li> <li>• Infecciones víricas.</li> </ul>

Actualmente existe abundante evidencia científica de su utilidad para distinguir el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) de la infección y de la sepsis (75,77–79). Otra de sus ventajas como biomarcador, además de su mayor sensibilidad y especificidad, es una vida media corta, lo que permite seguir la cinética del proceso infeccioso y monitorizar la evolución del paciente en respuesta al tratamiento antibiótico (80).

Se ha estudiado en multitud de procesos infecciosos (81–83), y en la actualidad es el biomarcador infeccioso de referencia, por lo que, al igual que con la PCR, existen múltiples estudios que abogan por su utilidad en pacientes con predisposición a infecciones por episodios de NF (50,63,84–88). Sin embargo, en ellos, no hay unanimidad con respecto a la hora de la inclusión del biomarcador junto con las escalas clínicas previamente descritas. Se observan discrepancias al evaluar si la rentabilidad es mayor incluyendo la PCT en aquellos pacientes ya clasificados como bajo riesgo mediante el *score* MASCC, con lo que se reducirían casos de falsos negativos, evitando el desarrollo de bacteriemias o incluso procesos sépticos, clasificados erróneamente por el MASCC como de bajo riesgo, o si por otro lado incluir el biomarcador en toda la población permite una clasificación más certera con un criterio más objetivo que contrarreste algún parámetro de la escala.

#### 1.4.2.2. Nuevos biomarcadores de infección/inflamación

Como habíamos citado antes al referirnos a la revisión de 2010 de Pierrakos y Vincent (57), han surgido multitud de posibles biomarcadores infecciosos en los últimos años. Aunque son muy numerosos los biomarcadores evaluados con fines diagnósticos y pronósticos en el contexto de la infección, si nos fijamos en aquellos que han probado ser de utilidad, y con posibilidad de mejorar a los biomarcadores ya existentes, el número se ve seriamente reducido (proadrenomodulina, presepsina, citoquinas varias, etc).

- Citoquinas

Las citoquinas son un grupo de moléculas que ha despertado un gran interés. Se trata de proteínas liberadas fundamentalmente por linfocitos y macrófagos, aunque en determinadas situaciones también se pueden liberar por

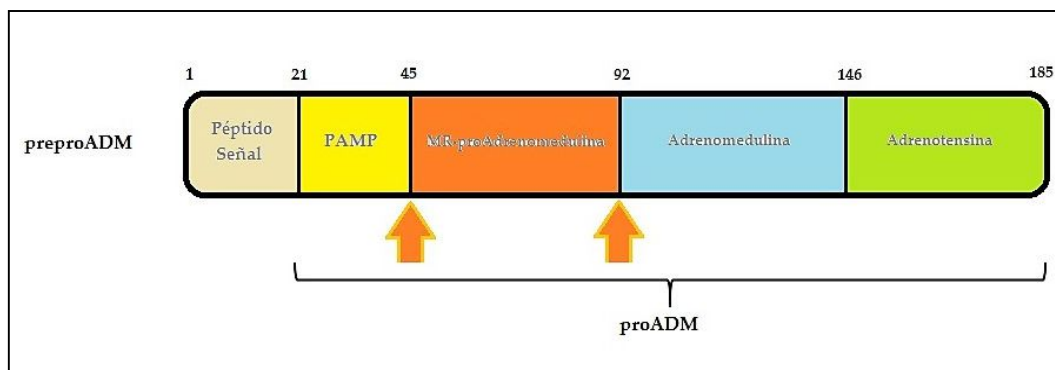
otras células del sistema inmunitario (89). Principalmente se clasifican como interleuquinas (IL), aunque también engloban diversos factores e interferones. Son las responsables de la comunicación celular, y su liberación puede inducir quimiotaxis, crecimiento, maduración o diferenciación celular, apoptosis, etc. Existe una gran variedad de citoquinas, con funciones y receptores diversos, pero a gran escala se pueden clasificar en dos grupos antagonistas: citoquinas proinflamatorias [IL-6, IL-1, factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), entre otras] y citoquinas antiinflamatorias (IL-10 e IL-4, entre otras) (Tabla 8).

<b>Tabla 8. Clasificación y propiedades de las principales citoquinas</b>		
<b>Citoquina</b>	<b>Respuesta inmunitaria</b>	<b>Funciones</b>
<b>Citoquinas proinflamatorias</b>		
<b>Interleuquina 1</b>	Inmunidad innata. Activación de la inflamación.	Síntesis de proteínas de fase aguda. Fiebre. Activación de la inflamación atrayendo al foco de infección y síntesis de citoquinas proinflamatorias.
<b>Factor necrosis tumoral-<math>\alpha</math></b>	Inmunidad innata. Activador de la inflamación.	Atracción de neutrófilos y monocitos. Induce síntesis de citoquinas proinflamatorias, y reactantes de fase aguda. Fiebre. Apoptosis celular. Liberación muy precoz.
<b>Interleuquina 6</b>	Inmunidad innata. Inmunidad adaptativa.	Se produce en respuesta a IL-1 y TNF. Síntesis de proteínas de fase aguda y contribuye a los efectos sistémicos de la inflamación. Estimula el crecimiento de linfocitos B.
<b>Interleuquina 12</b>	Inmunidad innata.	Estimula la síntesis de interferón- $\gamma$ por linfocitos T y NK. Potencia y estimula la diferenciación a linfocitos T citotóxicos.
<b>Interferones (<math>\alpha/\beta</math>)</b>	Inmunidad innata.	Median la respuesta frente a infecciones víricas.
<b>Citoquinas reguladoras o antiinflamatorias</b>		
<b>Interleuquina 2</b>	Inmunidad adaptativa.	Factor de crecimiento para linfocitos T. Regula el número de linfocitos T activados, al potenciar la apoptosis de estos.
<b>Interleuquina 4</b>	Inmunidad adaptativa.	Estimula la producción de linfocitos T cooperadores. Favorece la síntesis de anticuerpos IgE.
<b>Interleuquina 10</b>	Inmunidad innata. Inmunidad adaptativa.	Inhibidor de macrófagos y células dendríticas activadas. Control de la reacción inmunitaria. Inhibe la síntesis de IL-12.

Sin embargo, este interés no se ha visto correspondido con resultados tan satisfactorios como se esperaba, debido a la cinética y estabilidad de la mayoría de las citoquinas, que dificulta considerablemente su determinación de manera sencilla y de forma fidedigna. Solamente en aislados casos, como la IL-6, su determinación de manera rutinaria ha tenido cierta implantación por su utilidad para el diagnóstico de procesos sépticos (90,91). Se ha visto mayor utilidad en neonatos y población pediátrica, en comparación con la PCT, debido a la elevación fisiológica de esta última en los primeros días de vida (92). Por otro lado, también se ha postulado como marcador en pacientes neutropénicos, sin mostrar mejoras al rendimiento ofrecido por PCT (93). Esto, junto con una cinética muy precoz y poca estabilidad plasmática, que conlleva una vida media muy corta, ha dificultado mucho su implantación.

- Proadrenomedulina

La proadrenomedulina (MR-ProAMP) es la porción media del péptido adrenomedulina, y consiste en un péptido de 47 aminoácidos con actividad vasodilatadora y metabólica (94). Es más estable en sangre que el péptido completo, y además se correlaciona perfectamente con los niveles de éste, de ahí que su determinación se haya estandarizado (95) (Figura 4).



**Figura 4.** Estructura de la proadrenomedulina. Adaptado de Nishio y cols.

PreproADM: Pre-Proadrenomedulina; proADM: Pro-adrenomedulina; PAMP: Péptido-N-terminal de la Proadrenomedulina; MR-proAdrenomedulina: Región media de la Proadrenomedulina



Su síntesis se produce en respuesta a citoquinas proinflamatorias, toxinas y factores de crecimiento, y es por ello, que se dispara en procesos infecciosos de todo tipo, ya sea por bacterias, virus u hongos.

Presenta algunos inconvenientes que dificultan su implantación como biomarcador de urgencia. El primero de ellos es una vida media muy corta, lo que dificulta mucho su medición por métodos convencionales, necesiéndose de metodología más compleja para su determinación (96). El segundo, y también importante, es su elevación en múltiples procesos inflamatorios, lo que limita su especificidad (97). Además, también se ha visto que sus valores son edad dependientes, aumentando con ésta, por lo que es necesario estratificarlos en base a ella (98). En cambio, se ha comprobado su utilidad pronóstica para predecir complicaciones y eventos adversos en pacientes sépticos ingresados en la UCI, siendo uno de los mejores predictores de mortalidad entre los biomarcadores estudiados (99,100).

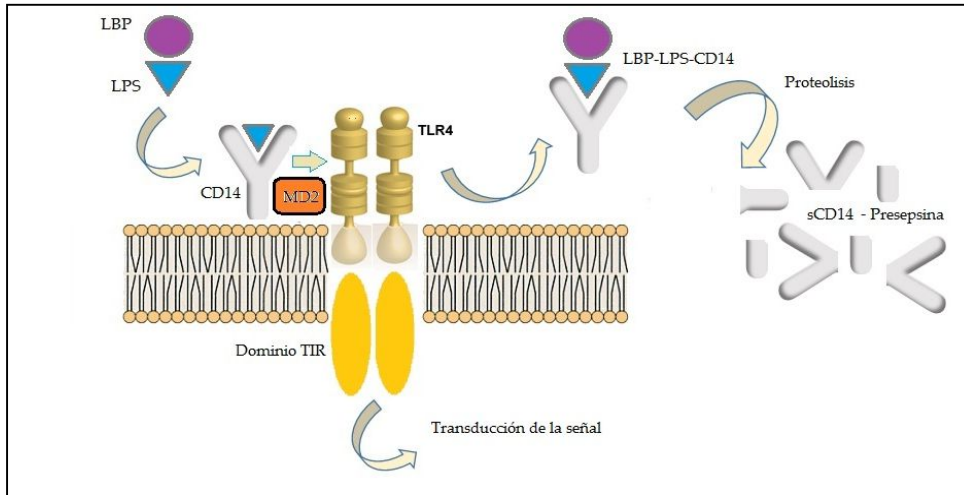
- *Soluble Triggering Receptors Expressed on Myeloid Cells-1( sTREM-1)*

Otro biomarcador que se ha postulado como candidato para el seguimiento de procesos infecciosos es el sTREM-1, que consiste en un conjunto de receptores de la familia de las  $\gamma$ -globulinas, expresados por neutrófilos y monocitos en respuesta a infecciones bacterianas o fúngicas, liberando una serie de reacciones proinflamatorias (101). Aunque hay varios estudios que alaban la capacidad de este biomarcador como valor pronóstico en pacientes sépticos, tanto en población adulta como pediátrica (102,103), existen todavía pocas evidencias y cierta controversia con resultados contradictorios (104). Además, su cinética y las limitaciones que presenta en pacientes inmunodeprimidos y ancianos, le restan utilidad como biomarcador fuera del contexto de la UCI (105).

- *Presepsina*

La presepsina o CD14 soluble es una glicoproteína liberada por macrófagos y neutrófilos, que se une al lipopolisacárido (LPS) bacteriano y, a través de la formación de un complejo con la proteína fijadora de lipopolisacáridos (LBP), activa al receptor TLR4, lo que induce una cadena proinflamatoria frente a los agentes infecciosos (106). El complejo LPS-LBP-CD14 se libera a la circulación

sanguínea, y por acción de ciertas enzimas se separa el CD14 del resto del complejo, generándose el sCD14, que es el fragmento soluble conocido como presepsina (107) (Figura 5).



**Figura 5.** Mecanismo de formación de la presepsina. Adaptado de Ali y cols.

LBP: Proteína fijadora de lipopolisacáridos; LPS: Lipopolisacárido; TIR: Receptor tirosin quinasa; TLR4: Receptor tipo Toll 4; MD2: Coproteína de TLR4

Como sucede con la mayoría de biomarcadores emergentes, existe cierta controversia con los resultados obtenidos, con estudios que destacan su utilidad, fundamentalmente en el paciente crítico (108), frente a otros donde no se ha comprobado que mejore a los biomarcadores clásicos, al menos en solitario (109,110). También existe algún estudio que avala su utilidad en el paciente neutropénico, con resultados prometedores (111).

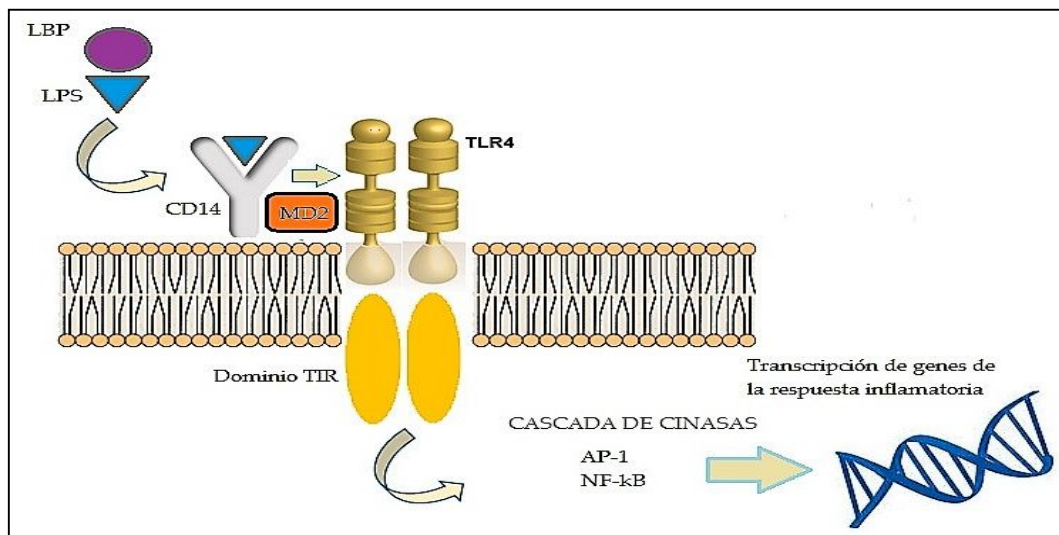
- Neopterina

Entre los biomarcadores infecciosos emergentes con mayor proyección también se encuentra la neopterina (6-D-eritrotrihidroxipropilhepterina), un compuesto derivado de la degradación del guanosa trifosfato (GTP), y que es liberado por macrófagos activados al ser estimulados por interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) (112,113). Debido a este modo de activación se considera marcador de procesos víricos (114,115), donde se ha comprobado que su elevación es más acentuada (116). Estudios más recientes han confirmado su utilidad para discriminar entre

procesos víricos y bacterianos (93,117), ya sea en solitario o principalmente combinada con PCT, para aumentar de este modo su rendimiento (118). No obstante, no está exenta de objeciones, como su cinética tardía (pico a los 3 días desde la infección) o interferencias por otros procesos inflamatorios.

- Proteína Fijadora de Lipopolisacáridos (LBP)

La LBP es una proteína de fase aguda de origen hepático que juega un importante papel en los mecanismos de inmunidad innata. Mediante su unión a los LPS, componentes de la pared externa de BGN y activadores de la respuesta inmune, transfiere estos a la molécula CD14 soluble o expresada en la superficie celular, para formar un complejo LPS-LBP-CD14 que se une a los receptores *Toll-like* 2 y 4 de las células efectoras, generando la síntesis de citoquinas de carácter proinflamatorio, como las IL-6, IL-1 y TNF (Figura 6). Además, la LBP es capaz de neutralizar las endotoxinas bacterianas mediante la unión de los LPS a las lipoproteínas plasmáticas, a través de una glicoproteína producida por los gránulos azurófilos de los polimorfonucleares, la proteína bactericida/aumentadora de la permeabilidad (119).



**Figura 6.** Mecanismo de acción de la LBP. Adaptado de Abbas y Lichtman.

LBP: Proteína fijadora de lipopolisacáridos; LPS: Lipopolisacárido; TIR: Receptor tirosin quinasa; TLR4: Receptor tipo Toll 4; MD2: Coproteína de TLR4; AP1: Factor de transcripción; NF-κB: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas.

Ambos mecanismos de acción contribuyen a la respuesta de defensa frente a BGN. Adicionalmente, algunos estudios describen que los niveles de LBP también aumentan durante la infección por bacterias Gram positivas (BGP). Por ello, el incremento de las concentraciones en sangre de LBP representaría un mecanismo de defensa frente a la infección bacteriana y de bloqueo de la actividad de los LPS, y por tanto un posible biomarcador de infección severa (120).

Se dispone de estudios sobre su posible valor en el contexto de la infección sistémica/sepsis, con un buen rendimiento, tanto en adultos como en pacientes pediátricos (121–123).

- *Pancreatic Stone Protein (PSP)*

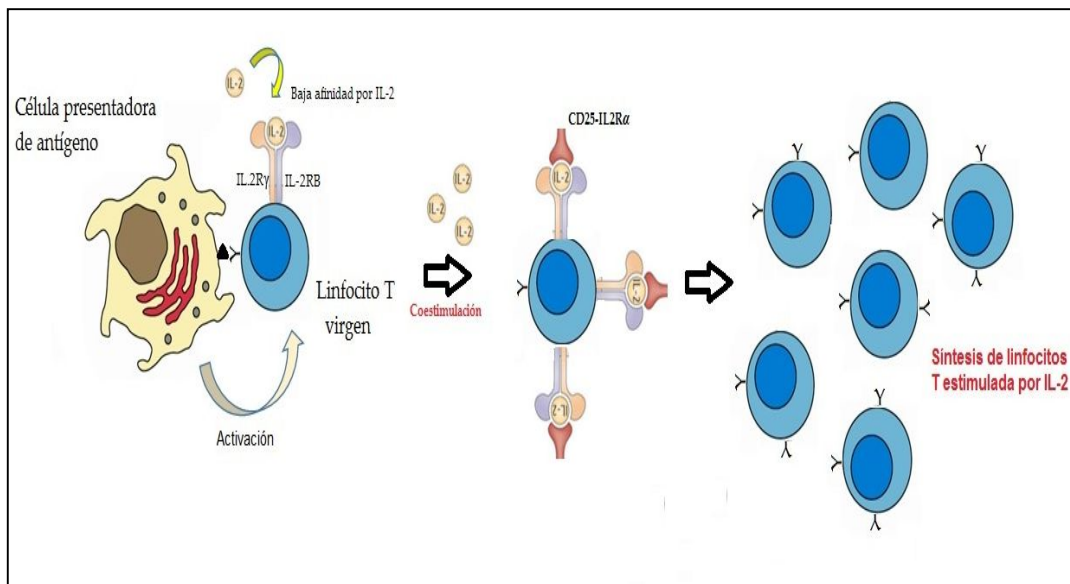
También se conoce como proteína regeneradora pancreática o litostatina, y, como su nombre indica, tiene su origen en el páncreas, tratándose de un reactante de fase aguda, un polipéptido de 16kDa de la familia de unión a las lectinas, que se libera en respuesta a la IL-6 por parte de las células de Paneth y las células acinares del páncreas (124). Su principal función es la de inhibir la formación de cálculos pancreáticos por precipitación del carbonato cálcico en el jugo pancreático, y también parece tomar parte en la regeneración epitelial de los islotes  $\beta$  del páncreas (125).

Se ha descrito su aumento en los casos de pancreatitis aguda y crónica, insuficiencia renal crónica y en procesos gastrointestinales malignos (126), lo que debe tenerse en cuenta a la hora de valorar su especificidad, pues puede originar interferencias y falsos positivos.

La PSP ha sido aislada en otros tejidos, y últimamente se está estudiando su elevación en procesos inflamatorios e infecciosos tras cirugía, donde se ha visto que se une a los polimorfonucleares para mantener e inducir la respuesta inflamatoria, actuando como reactante de fase aguda (127). Según datos ya publicados, presenta un comportamiento similar a la PCT (128), incluso mejorando el rendimiento para discriminar entre infección, sepsis y no infección, pudiendo distinguir entre infección localizada y sistémica (129,130). Sin embargo, este potencial como biomarcador tiene que verse ratificado por más estudios.

- CD 25 Soluble (sCD25)

La IL-2 se clasifica como una citoquina reguladora de la inmunidad celular que participa en el crecimiento y establecimiento de la respuesta inmunitaria por parte de los linfocitos T, actuando de manera autocrina(119). Tras la activación de los linfocitos T efectores, la IL-2 se sintetiza y secreta con rapidez para ayudar a la proliferación de los linfocitos y conseguir una respuesta clonal (131) (Figura 7). El CD25 soluble consiste en la subunidad alfa del receptor de la IL-2, también conocido orginalmente como antígeno Tac (debido a la activación de los linfocitos T), y se trata de una glucoproteína de cadena simple de peso molecular 55kDa (132). Este receptor soluble es liberado al torrente sanguíneo por los propios linfocitos T en caso de respuesta reactiva, donde se fomente la proliferación celular como mecanismo de la activación linfocitaria (133).



**Figura 7.** Regulación de la expresión del receptor de la IL-2. Adaptado de Abbas y Lichtman

Puesto que el receptor de la IL-2 se asocia con procesos inflamatorios donde existe activación de la inmunidad, se han encontrado elevaciones del biomarcador

en diversas patologías en que la respuesta inmune está exacerbada, como neoplasias, tanto de tumores sólidos (134,135) como fundamentalmente de origen hematológico (tricoleucemia, leucemia de linfocitos T, síndrome linfhemofagocítico) (136). De hecho, hay autores que lo relacionan directamente con las propias células productoras del cáncer y el pronóstico de la enfermedad (137). Por otro lado, también se ha visto un aumento en patologías inflamatorias, tales como diabetes (138) y artritis (139), lo que podría disminuir su especificidad para discriminar la infección en estos pacientes. Sin embargo, existen varios trabajos que sugieren su utilidad como biomarcador de infección-sepsis (140–143), ya que es una molécula más estable que la propia interleuquina, por lo que sus niveles pueden ser más representativos del proceso inflamatorio.

## **2. HIPÓTESIS**





## CAPÍTULO II. HIPÓTESIS.

La neutropenia febril es una de las principales complicaciones en pacientes que han sido sometidos a QT, constituyendo un problema real de las urgencias hospitalarias. La aplasia medular a la que estos pacientes son sometidos con los tratamientos citostáticos, y que tiene su reflejo en forma de neutropenia, supone un riesgo grave, que les predispone a verse afectados por adversidades infecciosas, asociadas con una mayor morbimortalidad. Es necesario, por tanto, que el diagnóstico de estas posibles complicaciones infecciosas sea certero y lo más rápido posible, con el agravante añadido de la dificultad de distinguir los signos y síntomas clínicos, a menudo inespecíficos, y la no disponibilidad inmediata de la mayoría de pruebas microbiológicas que son requeridas para documentar la infección.

Los biomarcadores clásicos de infección/inflamación, tales como PCR y PCT, son los que han sido más ampliamente evaluados en la práctica clínica diaria, por lo que nos sirven de referencia. Respecto a la PCR, ya existen estudios que avalan su uso y medición en los pacientes con NF (144), de ahí que consideremos necesaria su inclusión en el estudio, principalmente a efectos de comparación con otros marcadores. En lo que se refiere a la PCT, es el marcador de referencia en la actualidad en la gran mayoría de procesos infecciosos, y como ya dijimos antes, existen múltiples evidencias de su utilidad en este tipo de pacientes. Sin embargo, estos biomarcadores clásicos tienen limitaciones.

Por otra parte, han surgido algunos biomarcadores nuevos, que se han presentado como candidatos para ayudar en el manejo de la sepsis. Dos de los que parecen más prometedores, con estudios previos que los avalan, y con la posibilidad de ser automatizados, lo que facilita su medida y su posible incorporación a la práctica clínica hospitalaria, son PSP y sCD25.

Nuestra hipótesis es que PSP y sCD25 pueden contribuir al diagnóstico precoz de complicaciones infecciosas, así como ayudar al pronóstico de los

pacientes, prediciendo eventos adversos en estos enfermos con neutropenia febril postQT.

### **3. OBJETIVOS**



### **CAPÍTULO III. OBJETIVOS**

En base a la anterior hipótesis, planteamos los siguientes objetivos:

1. Evaluar el rendimiento de la medida al ingreso en el Servicio de Urgencias de PSP y sCD25 para el diagnóstico de infección en pacientes oncológicos y oncohematológicos con neutropenia febril post-quimioterapia.
2. Comparar este rendimiento diagnóstico con el de los biomarcadores habitualmente utilizados en la práctica asistencial de nuestro hospital para establecer el diagnóstico de infección: PCR y PCT.
3. Valorar la utilidad de los biomarcadores PCT, PCR, PSP y sCD25, medidos al ingreso en el Servicio de Urgencias, para la estratificación del riesgo en pacientes oncológicos y oncohematológicos con neutropenia febril postquimioterapia.
4. Comparar la utilidad pronóstica de estos biomarcadores con la escala MASCC.



## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**





## CAPÍTULO IV. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1. DISEÑO Y ÁMBITO DEL ESTUDIO

Se ha realizado un estudio prospectivo observacional incluyendo los episodios de NF postQT que requirieron ingreso en el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Santa Lucía (HUSL) de Cartagena, entre noviembre de 2012 y junio de 2014. Dicho hospital forma parte del Complejo Hospitalario de Cartagena (Área II de Salud del Servicio Murciano de Salud), que atiende una población de 260.000 habitantes de los municipios de Cartagena, Fuente Álamo, La Unión y Mazarrón.

El estudio se ha realizado en el Servicio de Análisis Clínicos del HUSL a partir de muestras remitidas al mismo por parte del Servicio de Urgencias, o desde los Servicios de Oncología y Hematología.

### 4.2. POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Se recogieron para el estudio un total de 114 episodios de NF postQT de manera consecutiva, que se corresponden a 105 pacientes que ingresaron en el Servicio de Urgencias del HUSL, en base a los criterios de inclusión.

### 4.3. DEFINICIONES

La neutropenia febril se define de acuerdo a los criterios de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (24). La neutropenia se establece como un recuento de neutrófilos inferior a  $1,0 \cdot 10^9/L$  con un probable descenso por debajo de  $0,5 \cdot 10^9/L$ . La fiebre se considera como una única medida igual o superior a  $38,3^\circ C$  o una temperatura igual o superior a  $38^\circ C$  durante una hora.

Para evaluar el rendimiento diagnóstico de los biomarcadores, los episodios de NF se han clasificado en los siguientes grupos, de forma similar a estudios previos (87,145,146):

1. Fiebre de origen desconocido (FOD), donde la infección no ha podido ser demostrada ni clínica ni radiológicamente, y las pruebas microbiológicas fueron negativas.

2. Infección, que incluye:

a) Clínicamente documentada, basada en la presencia de signos y/o síntomas clínicos, radiológicos y/o hallazgos analíticos de infección, pero sin evidencia microbiológica.

b) Infección documentada microbiológicamente, basada en la demostración del crecimiento del microorganismo en el cultivo de materiales biológicos (sangre, orina, LCR, heces, exudado, etc.) o la positividad de otros *test* microbiológicos (tinción de Gram, detección antigénica, demostración serológica de la presencia de anticuerpos, etc.).

Para evaluar el rendimiento pronóstico de los biomarcadores se ha definido el evento primario a predecir (variable independiente) como la presencia de uno o más de los eventos adversos definidos en el estudio para el diseño de la escala MASCC (41), de forma similar a la de estudios previos (147). Además, definimos como evento secundario la detección de bacteriemia. Aunque la bacteriemia no puede considerarse una complicación en sí misma, la “bacteriemia oculta” es una condición que con frecuencia requiere modificaciones de la terapia, readmisión hospitalaria y reevaluación del estado clínico del paciente (148).

La clasificación final de los pacientes (infección vs. no infección, alto vs. bajo riesgo) ha sido realizada por dos facultativos, especialistas en Hematología y Hemoterapia y en Oncología, respectivamente, mediante la revisión retrospectiva de los datos clínicos, radiológicos y analíticos recogidos en la historia clínica informatizada, empleando el programa de soporte informático del hospital (SELENE®). Para dicha clasificación, ambos especialistas desconocían la medida de los biomarcadores analizados.

#### 4.4. VARIABLES

Para el valor pronóstico de los biomarcadores se registraron como *outcomes* aquellas variables incluidas y definidas para el diseño del *score* MASCC, utilizado en la práctica clínica para la clasificación de los episodios de NF post-QT como de

alto y bajo riesgo, y el que hemos tomado como referencia a la hora de comparar con los biomarcadores.

Todas estas variables se han recogido retrospectivamente mediante la consulta de historias clínicas informatizadas empleando el programa de soporte informático del hospital (SELENE®). A su vez, se han recogido datos demográficos de interés del paciente, como edad, sexo, tipo y localización del tumor, tiempo desde el inicio de la fiebre, etc. A continuación, en la Tabla 9 se recogen todas las variables que tendremos en cuenta en el estudio:

<b>Tabla 9. Clasificación de las variables del estudio</b>	
<b>Variables</b>	<b>Descripción de las variables</b>
<b>Edad</b>	
<b>Sexo</b>	Hombre/ Mujer
<b>Variables relacionadas con el cáncer</b>	
<b>Tipo Tumor</b>	Sólido/ Hematológico
<b>Localización</b>	Hematológico/Digestivo/Urológico/Mama/Ginecológico/Pulmón/Otro
<b>Tratamiento GSFC</b>	Necesidad de tratamiento con factores estimulantes
<b>Variables escala MASCC</b>	
<b>Severidad enfermedad</b>	Grave/Moderada/Leve
<b>EPOC</b>	Diagnóstico previo de EPOC
<b>Deshidratación</b>	Necesidad de fluidoterapia
<b>Hipotensión</b>	PAS $\leq$ 90mmHg o necesidad de vasopresores
<b>Score MASCC</b>	Alto riesgo (<21)/Bajo riesgo ( $\geq$ 21)
<b>Variables relacionadas con la infección</b>	
<b>Infección fúngica</b>	Necesidad de tratamiento con antifúngicos
<b>Bacteriemia</b>	Aislamiento de microorganismo en el hemocultivo

<b>Foco de infección</b>	Abdominal/Respiratorio/Urinario/Bacteriemia/Otros
<b>Tiempo de la fiebre</b>	≤ 24h/ >24h
<b>Clasificación de las NF</b>	FOD /Infección (documentada clínicamente o microbiológicamente)
<b>Variables relacionadas con el pronóstico del paciente</b>	
<b>Ingreso en UCI</b>	Necesidad de ingreso en UCI
<b>Alteración estado mental</b>	Fallo del nivel de consciencia
<b>Fallo renal</b>	Necesidad de fluidoterapia, diálisis u otra intervención
<b>Fallo respiratorio</b>	pO <sub>2</sub> < 60mmHg o necesidad de ventilación mecánica
<b>CID</b>	Coagulación intravascular diseminada
<b>ICC</b>	Insuficiencia cardiaca, alteraciones del ECG
<b>Sangrado</b>	Necesidad de transfusión por sangrado
<b>Muerte</b>	Fallecimiento durante el ingreso

MASCC: *Mutination Association for Supportive Care in Cancer*; NF: Neutropenia febril; GSFC: Factores estimulantes de colonias de granulocitos; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; UCI: Unidad de cuidados intensivos; CID: Coagulación intravascular diseminada; ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva; ECG: Electrocardiograma

#### 4.5. MUESTRAS Y ESPECÍMENES

En la evaluación inicial de los pacientes en el Servicio de Urgencias se les extrajeron muestras de sangre para su análisis en base al criterio clínico (día 1), y mediante seguimiento de los protocolos establecidos en el Servicio. Por un lado un tubo de sangre total con EDTA como anticoagulante para hemograma, conteo de leucocitos y recuento diferencial leucocitario, y por otro, un tubo seco de bioquímica, con gel separador y sin anticoagulante, del que tras centrifugación a 3500 rpm durante 5 minutos se obtiene como espécimen suero, en donde se realizan las determinaciones solicitadas por el clínico, entre ellas siempre los

biomarcadores PCR y PCT, que se informaron con un tiempo de respuesta inferior a una hora.

Una vez realizados los análisis solicitados, una alícuota de suero y/o plasma se congeló y fue almacenada a  $-80^{\circ}\text{C}$  para la determinación posterior de PSP y sCD25.

A criterio clínico y en función del posible foco de infección se extrajeron, antes del inicio de la terapia antibiótica, las muestras biológicas requeridas para la documentación microbiológica del cuadro (sangre, orina, líquido cefalorraquídeo (LCR), heces, esputo, suero para serología, determinación de la antigenuria para *Legionella* y *S.pneumoniae*, etc.), que fueron procesadas e informadas de acuerdo a los protocolos habituales del Servicio de Microbiología y Parasitología.

#### 4.6. PARÁMETROS DE LABORATORIO

Además de los biomarcadores a estudio, en las muestras sanguíneas extraídas se midieron una serie de magnitudes bioquímicas y hematológicas para el estudio de la función renal, estado iónico, recuentos de las 3 series hematológicas, etc. A continuación, se detallan las magnitudes de interés medidas y las especificaciones técnicas de la metodología empleada (Tabla 10).

<b>Tabla 10. Determinaciones bioquímicas y características</b>			
<b>Magnitud</b>	<b>Metodología</b>	<b>Analizador</b>	<b>Características</b>
Glucosa	Glucosa oxidasa	Dimension Vista (Siemens Healthcare)	Estado metabólico. Suero
Creatinina	Jaffé cinético	Dimension Vista (Siemens Healthcare)	Función renal. Suero
Sodio	Potenciometría indirecta	Dimension Vista (Siemens Healthcare)	Estado hidroelectrolítico. Suero
Potasio	Potenciometría indirecta	Dimension Vista (Siemens Healthcare)	Estado hidroelectrolítico. Suero
Urea	Ureasa	Dimension Vista (Siemens Healthcare)	Función renal. Suero

Billirrubina	Colorimetría	Dimension Vista (Siemens Healthcare)	Función hepática. Suero
Hemoglobina	Fotometría con laurilsulfato sódico	Sysmex XT-4000i	Estado serie roja. Sangre EDTA
Hematocrito	Impedancia con tecnología de enfoque hidrodinámico	Sysmex XT-4000i	Estado serie roja. Sangre EDTA
Leucocitos	Citometría de flujo fluorescente	Sysmex XT-4000i	Recuento leucocitario. Sangre EDTA
Plaquetas	Impedancia con tecnología de enfoque hidrodinámico	Sysmex XT-4000i	Recuento plaquetar. Sangre EDTA

#### 4.7. DETERMINACIÓN DE LOS BIOMARCADORES

Para la medida de los biomarcadores de infección-inflamación, se han utilizado los siguientes analizadores y metodologías, disponibles en el Servicio de Análisis Clínicos del HUSL.

##### 4.7.1. Inmunoensayos

Se conoce con el término de inmunoensayo al conjunto de técnicas de laboratorio que se basan en las propiedades de la unión antígeno-anticuerpo para la determinación o cuantificación de un analito determinado.

Las ventajas e inconvenientes de este conjunto de técnicas proceden de las características propias de la unión antígeno-anticuerpo. Los anticuerpos son glucoproteínas producidas por los linfocitos B, que son los que median en la respuesta humoral de la inmunidad adaptativa. Presentan una estructura común, o bastante conservada, y regiones de gran variabilidad en el extremo aminoterminal, zona responsable del reconocimiento de los diferentes antígenos. Los antígenos son sustancias que son reconocidos y se unen específicamente a los

anticuerpos, siendo los epítomos las regiones de una macromolécula que se unen al anticuerpo. Esta unión antígeno-anticuerpo se trata de una unión no covalente, reversible, que se produce con una elevada afinidad, y sobre todo, altamente específica.

Basándose en estas propiedades de la unión antígeno-anticuerpo, los inmunoensayos son técnicas altamente específicas, debido a la capacidad de los anticuerpos de reconocer selectivamente a los antígenos, y a su vez, con una elevada sensibilidad, fruto de la alta afinidad de la unión. Además, la sencillez de esta unión permite que se pueda emplear sin una metodología laboriosa que complique su aplicabilidad.

Existe una gran variedad de inmunoensayos, y diferentes formas de clasificarlos (Tabla 11).

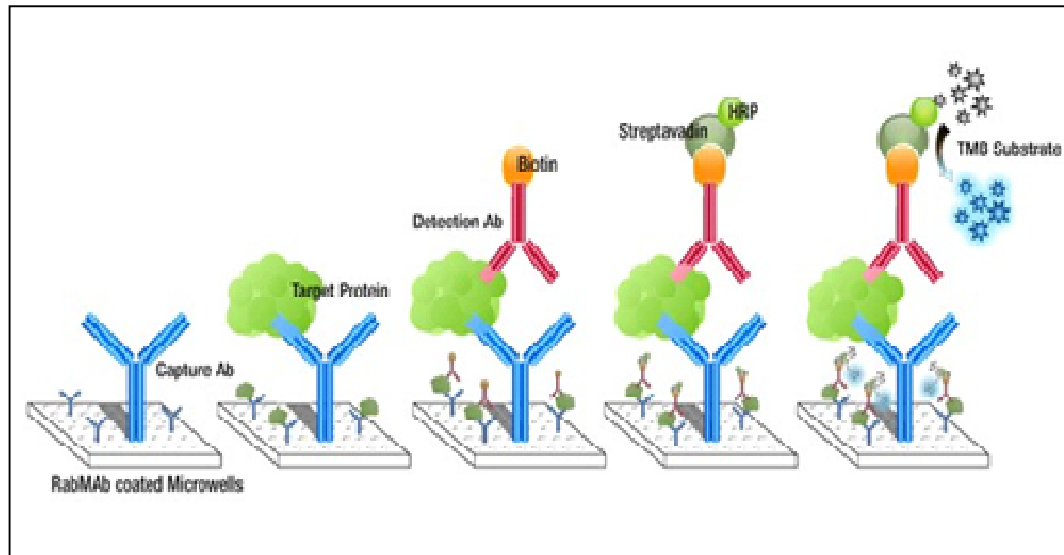
<b>Tabla 11. Clasificación de los inmunoensayos</b>	
<b>Criterios de clasificación</b>	
<b>Según el medio</b>	Homogéneos
	Heterogéneos
<b>Según la técnica de medición</b>	Competitivos
	No competitivos
<b>En base al método de detección</b>	Radioinmunoensayos
	Enzimoimmunoensayos
	Fluoroimmunoensayos
	Quimioimmunoensayos

Así, una primera clasificación es según el medio donde se miden, diferenciándose entre ensayos homogéneos o heterogéneos. Una segunda clasificación se basa en la técnica de medición, clasificándose en ensayos competitivos, donde el analito sin marcar compete con un antígeno marcado por

la unión al anticuerpo, y ensayos no competitivos, donde se pone en contacto el analito para la unión directa con el anticuerpo, siendo la señal detectada directamente proporcional a la concentración del analito. Por último, una tercera clasificación se establece en base al marcador y al método de detección que se utilice para medir la señal, de tal manera que tenemos radioinmunoensayos, enzimoimmunoensayos, inmunoensayos por polarización de fluorescencia o inmunoensayos quimioluminescentes, entre otros.

Los enzimoimmunoensayos o ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*), son los más generalizados por sus elevadas ventajas, y de ahí su importancia, debido a su elevada sensibilidad combinada con una alta especificidad, sin necesidad de una elevada complejidad en el aparataje, al tratarse de una técnica relativamente sencilla. La técnica de ELISA *sandwich* se basa en el empleo de un primer anticuerpo que es adsorbido a una superficie sólida. Este primer anticuerpo reconoce específicamente un antígeno presente en la muestra a medir. Tras lavar, se incuba con un segundo anticuerpo que también reconoce el antígeno en cuestión y queda unido, formándose un complejo anticuerpo 1º-antígeno-anticuerpo 2º. Este segundo anticuerpo va marcado con una enzima que es la que produce la señal, al ser incubada con su sustrato propio. Esta señal suele ser colorimétrica, como en nuestro caso, aunque también puede medirse una diferencia de potencial, o fluorescencia. La intensidad colorimétrica se mide mediante un espectrofotómetro, siendo proporcional a la cantidad de analito presente en la muestra (Figura 8).





**Figura 8.** Metodología del ensayo ELISA

#### 4.7.2. Determinación de Procalcitonina

Se ha medido mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA) en un analizador Cobas e411 (Roche Diagnostic), con un límite de detección de 0,02 ng/mL. El intervalo de medida de la técnica está comprendido entre 0,02-100 ng/mL, con una sensibilidad funcional de 0,06 ng/mL y una repetitibilidad o imprecisión intraserial de 1,3%, según fabricante. Las calibraciones y análisis de controles se realizaron según las especificaciones de la técnica.

#### 4.7.3. Determinación de Proteína C reactiva

La medida se ha realizado mediante inmunoturbidimetría en el analizador Dimension Vista (Siemens Healthcare), con un límite de detección de 0,29 mg/dL, y con un intervalo de medida que abarca desde 0,29 a 19 mg/dL, presentando la técnica una imprecisión de 4,8%. Las calibraciones y análisis de controles se han realizado siguiendo las especificaciones de la técnica suministradas por el fabricante.

#### 4.7.4. Determinación de *Pancreatic Stone Protein*

Se ha empleado un método de enzimoimmunoensayo no competitivo en dos pasos tipo sándwich, según protocolo suministrado por Abbott Diagnostic© (Tabla 12). Los anticuerpos empleados en el ensayo se dirigen contra la región Reg 1 $\alpha$  de la molécula de PSP.

Tabla 12. Esquema del ensayo ELISA para PSP	
Pasos del protocolo	Características
1. Incubación del anticuerpo (Ab) 1 <sup>o</sup>	Toda la noche, 4°C, sin agitación
2. Lavado	Lavador PW40 (Biorad©) x 3
3. Bloqueo de la placa	Evitar interferencias. 2 horas
4. Lavado	Lavador PW40 (Biorad©) x 3
5. Incubación con muestras, QC y calibradores	Hora y media, T <sup>a</sup> ambiente, con agitación. Dilución 1:100
6. Lavado	Lavador PW40 (Biorad©) x 3
7. Incubación con Ab detección	1 hora, T <sup>a</sup> ambiente, agitación
8. Lavado	Lavador PW40 (Biorad©) x 3
9. Incubación con la enzima	1 hora, T <sup>a</sup> ambiente, agitación
10. Lavado	Lavador PW40 (Biorad©) x 3
11. Incubación con el sustrato	6-7 minutos, oscuridad, agitación
12. Detención de la reacción y medida de absorbancia	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , 3-4 minutos. Lectura a 450 nm mediante lector de placas PR3100TSC

Para las medidas de PSP se han utilizado placas de poliestireno de 96 pocillos y de fondo plano (Nunc Maxisorp©). Cada placa se distribuye con una recta de calibrado de 7 puntos y un blanco, 3 controles (bajo, medio y alto) y un máximo de 37 muestras. Tanto calibradores como controles y muestras se

analizan en duplicado, para minimizar los errores de pipeteo, de modo que un coeficiente de variación mayor de 20% no es aceptable y debe repetirse la medida de esa muestra. Una desviación en los controles por encima de las especificaciones obliga a repetir la placa al completo.

Para generar la señal se utiliza la enzima peroxidasa de rábano picante, empleando la tetrametilbencidina (TMB) como sustrato de la enzima. Tras una breve incubación, se detiene la reacción añadiendo ácido sulfúrico 0,18M que hidroliza el sustrato, variando el color de la disolución de azul oscuro a amarillo intenso. La lectura de las placas de ELISA se realiza mediante un lector de placas PR3100TSC proporcionado por Biorad®, donde se mide absorbancia a 450nm con corrección a 620-690nm.

Para el análisis de los datos de absorbancia y su conversión a concentraciones se ha empleado el programa Magellan v7.2 de Tecan®, utilizando para la conversión un análisis a 5 parámetros con uso automático de pesos relativos ( $1/Y^2$ ), y empleando escala logarítmica.

#### **4.7.5. Determinación de CD25 soluble**

Al igual que en el caso del PSP, se ha empleado una metodología de ELISA no competitivo tipo sándwich en placa. De hecho, la metodología y el protocolo del ensayo, también suministrado por Abbott Diagnostic, es muy similar (Tabla 13). En este caso los anticuerpos se dirigen frente al receptor  $\alpha$  de la interleuquina-2.

<b>Tabla 13. Esquema del ensayo ELISA para sCD25</b>	
<b>Pasos del protocolo</b>	<b>Características</b>
<b>1. Incubación del Ab captura</b>	Noche, 4°C, sin agitación
<b>2. Lavado</b>	Lavador PW40 (Biorad©) x 3
<b>3. Bloqueo de la placa</b>	Evitar interferencias. 1,5 horas
<b>4. Lavado</b>	Lavador PW40 (Biorad©) x 3
<b>5. Incubación con muestras, QC y calibradores</b>	2 Horas, T <sup>a</sup> ambiente, con agitación. Dilución 1:50
<b>6. Lavado</b>	Lavador PW40 (Biorad©) x 5
<b>7. Incubación con Ab detección y el conjugado de la enzima</b>	1 hora, T <sup>a</sup> ambiente, agitación
<b>8. Lavado</b>	Lavador PW40 (Biorad©) x 7
<b>9. Incubación con el sustrato</b>	7-8 minutos, oscuridad, agitación
<b>10. Detención de la reacción y medida de absorbancia</b>	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , 4-5 minutos. Lectura a 450 nm mediante lector de placas PR3100TSC

Para el análisis de los datos de absorbancia y su conversión a concentraciones se utiliza de nuevo el programa Magellan v7.2 de Tecan©, utilizando para la conversión un análisis a 5 parámetros con uso automático de pesos relativos (1/Y<sup>2</sup>). Sin embargo, una diferencia importante con respecto al ensayo del PSP es que en este caso la escala utilizada para generar la recta de calibrado es lineal, frente a logarítmica en el caso de PSP. Este hecho nos va a obligar a diluir un mayor número de muestras, todas aquellas cuya señal de absorbancia caiga en la zona donde la recta de calibrado pierde la linealidad.

#### 4.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó el programa de análisis de datos EPIDAT 3.1 del Servicio Gallego de Salud. Debido a que no se han encontrado datos publicados de sensibilidad y especificidad de PSP y sCD25 en la bibliografía para el cálculo del tamaño muestral, utilizamos datos similares de otros estudios en esta población con PCT y PCR.

La distribución normal de las variables continuas cuantitativas se ha comprobado mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk. Dichas variables se expresan como mediana y rango intercuartil (RI) o media y desviación estándar (DE), en función de su distribución. Para la comparación de este tipo de variables se utilizaron las pruebas paramétricas (t-student para muestras independientes o ANOVA) o no paramétricas (U-Mann Whitney o Kruskal-Wallis), según la distribución de las variables.

Las variables categóricas nominales se han expresado como frecuencia absoluta y frecuencia relativa o porcentaje y para su comparación se ha utilizado el test de Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ).

El rendimiento de los biomarcadores incluidos en el estudio para el diagnóstico de infección y la predicción de los eventos adversos se ha analizado mediante el análisis del área bajo la curva ROC (*Receiver Operating Characteristics*, AUC ROC), expresada en términos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de verosimilitud. En aquellas variables con un rendimiento significativo se ha seleccionado el punto de corte en base al índice de Youden (IY), que maximiza la sensibilidad y especificidad. Para detectar posibles diferencias en los AUC ROC se ha empleado el test de Hanley & Mc Neil.

La asociación entre los biomarcadores y el diagnóstico de infección, la aparición del evento adverso y la respuesta a la terapia ha sido evaluada mediante el análisis de regresión logística binaria, ajustado por las variables de confusión.

El análisis estadístico ha sido realizado con los programas MedCalc, version 15.0 (MedCalc Software, Ostend, Belgium), EPIDAT 3.1 (descargado de [www.sergas.es](http://www.sergas.es)) y SPSS, versión 20.0 (Chicago, Illinois, Estados Unidos). Se ha considerado como significativo un valor de  $p < 0,05$ .

#### 4.9. COMITÉ DE ÉTICA

Este estudio se llevó a cabo conforme al protocolo redactado de antemano y con la aprobación del Comité de Ética y de Investigación Clínica del Hospital Universitario Santa Lucía, Área II de Salud del Servicio Murciano de Salud (Anexo 1).

Toda la información del estudio fue centralizada en una base de datos, controlada y custodiada por el investigador principal, y a la que sólo tuvieron acceso los investigadores colaboradores. El acceso a los datos clínicos y analíticos de los pacientes se ha realizado respetando la más estricta confidencialidad, limitándose a aquellos datos objeto de este estudio.

Los procedimientos incluidos en el protocolo del estudio no supusieron ninguna modificación sobre la práctica clínica habitual del Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Santa Lucía y se ajustaron a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, recogidas en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. La inclusión en este estudio no ha supuesto riesgo alguno para los sujetos participantes. El manejo del paciente neutropénico se realizó de acuerdo a las recomendaciones internacionales vigentes en el momento en el que el estudio fue realizado.

**Dña. LALY GÓMEZ SANNICOLÁS**, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica "Hospital Santa M<sup>a</sup> del Rosel", CECI del Área II y VIII de Salud del Servicio Murciano de Salud,

**CERTIFICA:**

Que este Comité evaluó y aprobó el 29/10/14, la propuesta de realización del siguiente proyecto de investigación:

**TÍTULO DEL PROYECTO:**

**"Utilidad de nuevos biomarcadores para el diagnóstico de infección y pronóstico en pacientes con neutropenia febril post quimioterápica, aprobado por este comité el 29/10/14."**

**Promotor: Abbott Research**

Y en el que participan los siguientes investigadores:

D. Luis Romualdo García de Guadiana, **Investigador Principal** desde 29/10/14 a (continúa abierto)

D<sup>a</sup> Lidia Eloisa Martínez Gascón, **Investigador colaborador** desde 29/10/14 a (continúa abierto)

D. Enrique Jiménez Santos, **Investigador colaborador** desde 29/10/14 a (continúa abierto)

D<sup>a</sup> Ana Hernando Holgado, **Investigador colaborador** desde 29/10/14 a (continúa abierto)

D. Ignacio Español Morales, **Investigador colaborador** desde 29/10/14 a (continúa abierto)

D. Pablo Cerezuela Fuentes, **Investigador colaborador** desde 29/10/14 a (continúa abierto)

D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Dolores Albalejo Otón, **Investigador colaborador** desde 29/10/14 a (continúa abierto)

Y para que conste se expide el presente certificado en Cartagena a 05 de mayo de 2017.

Fdo. D<sup>a</sup> Laly Gómez Sannicolás

**Anexo 1.** Aprobación del proyecto por el Comité de Ética y de Investigación Clínica del Hospital Universitario Santa Lucía





## **5. RESULTADOS**



## CAPÍTULO V. RESULTADOS

### 5.1 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Se recogieron para el estudio un total de 114 episodios de NF postQT de manera consecutiva, que se corresponden a 105 pacientes que ingresaron en el Servicio de Urgencias del HUSL, en base a los criterios de inclusión. Las características de los pacientes incluidos se recogen a continuación (Tabla 14):

<b>Tabla 14. Características de los pacientes incluidos en el estudio (n=105)</b>		
<b>Característica</b>		<b>Número (%)</b>
Edad (años); mediana (AI)		63 (49-71)
Sexo masculino		41 (39)
Tipo cáncer	Sólido	84 (80)
	Hematológico	21 (20)
Localización del tumor		
Tumor Sólido	Mama	37 (44)
	Pulmón	23 (27,4)
	Urológico	9 (10,7)
	Ginecológico	9 (10,7)
	Digestivo	4 (4,8)
	Otro	2 (2,4)
Malignidad hematológica	Linfoma	16 (76,2)
	Leucemia y SMD	5 (23,8)

AI: Amplitud intercuartil; SMD: Síndrome mielodisplásico

Las características de la población final clasificadas según el número de episodios se recogen en la Tabla 15:

<b>Tabla 15. Características de la población del estudio</b>		
<b>Características</b>		<b>Número (%)</b>
Número de episodios		114
Edad (años) ,mediana (AI)		63 (50-70)
Sexo	Hombres	43 (37,7)
	Mujeres	71 (62,3)
Tipo cáncer	Sólido	88 (77,2)
	Hematológico	26 (22,8)
Localización del tumor	Mama	40 (35,2)
	Pulmón	24 (21)
	Linfoma	20 (17,5)
	Urológico	9 (7,9)
	Ginecológico	9 (7,9)
	Leucemia y SMD	6 (5,3)
	Digestivo	4 (3,5)
	Otro tumor sólido	2 (1,7)
Tratamiento antibiótico previo	Sí	5 (4,4)
	No	109 (95,6)
Tiempo inicio de fiebre	< 24 horas	76 (66,6)
	> 24 horas	32 (28,1)
	Desconocido	6 (5,3)
Escala MASCC	Alto Riesgo (<21)	25 (21,9)
	Bajo Riesgo ( $\geq$ 21)	89 (78,1)
Administración GSFC	Sí	102 (89,5)
	No	12 (10,5)

AI: Amplitud intercuartil; MASCC: Mutinational Association for Supportive Care in Cancer; GSFC: Factores estimulantes de colonias de granulocitos; SMD: Síndrome mielodisplásico

A su vez, también hemos recogido y comparado las características de los pacientes estratificados en función del tipo de cáncer (Tabla 16).

<b>Tabla 16.</b> Características de la población según el tipo de neoplasia				
<b>Variable</b>	<b>Población total n=114</b>	<b>Pacientes con tumor sólido n=88 (77,2%)</b>	<b>Pacientes oncohematológicos n=26 (22,8%)</b>	<b>p</b>
Edad, años	63 (50-70)	63 (49-70)	63 (51-70)	0,791
Sexo masculino, n (%)	43 (37,7)	29 (32,9)	14 (53,8)	0,054
MASCC	24 (21-24)	24 (21-24)	24 (22-24)	0,484
Pacientes alto riesgo (MASCC < 21), n (%)	25 (21,9)	20 (22,7)	5 (19,2)	0,735
Tiempo desde inicio fiebre < 24 h, n (%)	76 (66,6)	56 (63,6)	20 (76,9)	0,265
Infección (IDC+IDM), n (%)	59 (51,7)	47 (53,4)	12 (46,2)	0,545
Tratamiento antibiótico previo, n (%)	5 (4,4)	4 (4,5)	1 (3,8)	0,853
Administración de GSFC; n(%)	102 (89,5)	78 (88,6)	24 (92,3)	0,558
Ingreso en UCI, n (%)	4 (3,6%)	3 (3,4)	1 (3,8)	0,940
Mortalidad hospitalaria, n (%)	10 (8,8%)	7 (7,9)	3 (11,5)	0,464

IDC: Infección documentada clínicamente; IDM: Infección documentada microbiológicamente; MASCC: Mutinational Association for Supportive Care in Cancer; GSFC: Factores estimulantes de colonias de granulocitos; UCI: Unidad de cuidados intensivos

Al comparar las características de los pacientes con tumores sólidos *versus* neoplasias hematológicas ninguna variable fue significativa. La incidencia de infección, necesidad de ingreso en UCI y mortalidad hospitalaria fueron similares en ambos grupos.

## 5.2 VALOR DE LOS MARCADORES PARA EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN

Para valorar la utilidad de los marcadores en el diagnóstico de infección se clasificaron los pacientes en 2 grupos: FOD e Infección. Si analizamos las características de ambos grupos, se detectaron diferencias significativas tanto en la edad y el sexo, como en el *score* MASCC, siendo mayor el número de episodios clasificados como de bajo riesgo (MASCC>21) en el grupo de FOD (Tabla 17).

<b>Tabla 17.</b> Características de la población según la presencia o ausencia de infección			
<b>Variable</b>	<b>FOD n=55 (48,2%)</b>	<b>Infección n=59 (51,8%)</b>	<b>p</b>
Edad, años, mediana (AI)	60 (47-67)	68 (58-74)	<0,001
Sexo masculino, n (%)	15 (27,3)	28 (47,5)	0,026
Tipo tumor (Sólido/Hematológico)	41/14	47/12	0,515
MASCC score	24 (24-26)	22 (18-24)	<0,001
Pacientes bajo riesgo (MASCC > 21), n (%)	52 (94,5)	37 (62,7)	<0,001
Tiempo desde inicio fiebre < 24 h, n (%)	40 (72,7)	36 (61)	0,355
Tratamiento antibiótico previo, n (%)	3 (5,5)	2 (3,4)	0,591
Recuento neutrófilos, células/ $\mu$ L, mediana (IQR)	110 (20-410)	230 (40-570)	0,126
FOD: Fiebre de origen desconocido; AI: Amplitud intercuartil; MASCC: Mutinational Association for Supportive Care in Cancer			

A continuación, se muestran las características de las variables relacionadas con la infección en la población de estudio (Tabla 18).

Tabla 18. Características microbiológicas de la población de estudio		
Variable		Número (%)
Clasificación de la infección	Documentada clínica/radiológicamente	32 (54,2)
	Documentada microbiológicamente	27 (45,8)
Foco de la infección	Abdominal	6 (10,2)
	Respiratorio	16 (27,1)
	Urinario	19 (32,2)
	Bacteriemia aislada	6 (10,2)
	Otros o desconocido	12 (20,3)
Hemocultivo	Negativo	98 (86)
	Positivo	16 (14)
Aislamiento	<b>Gram negativo</b>	<b>14 (87,5)</b>
	<i>E.coli</i>	5 (31,3)
	<i>E.coli</i> + <i>K.pneumoniae</i>	2 (12,5)
	<i>K.pneumoniae</i>	1 (6,3)
	<i>K.pneumoniae</i> + <i>P.aeruginosa</i>	1 (6,3)
	<i>P.aeruginosa</i>	5 (31,3)
	<b>Gram positivo</b>	<b>2 (12,5)</b>
	<i>S. mitis</i>	1 (6,3)
	<i>E.faecalis</i>	1 (6,3)

Se observa un predominio del foco urinario (32,3%), seguido del foco respiratorio (27,1%). Cuando el aislamiento del hemocultivo fue analizado, únicamente un 14% de los episodios presentaron aislamiento, con un predominio de microorganismos gram negativos.

### 5.2.1. Rendimiento diagnóstico de los biomarcadores para la detección de infección.

El primer objetivo de este estudio es analizar la posible utilidad de los biomarcadores para el diagnóstico de infección en pacientes oncológicos con NF. Para ello vamos a evaluar las diferencias en las concentraciones de los biomarcadores separando los episodios entre el grupo de FOD y el grupo de infección, incluyendo en este último toda infección, ya sea documentada mediante pruebas microbiológicas o clínica/radiológicamente.

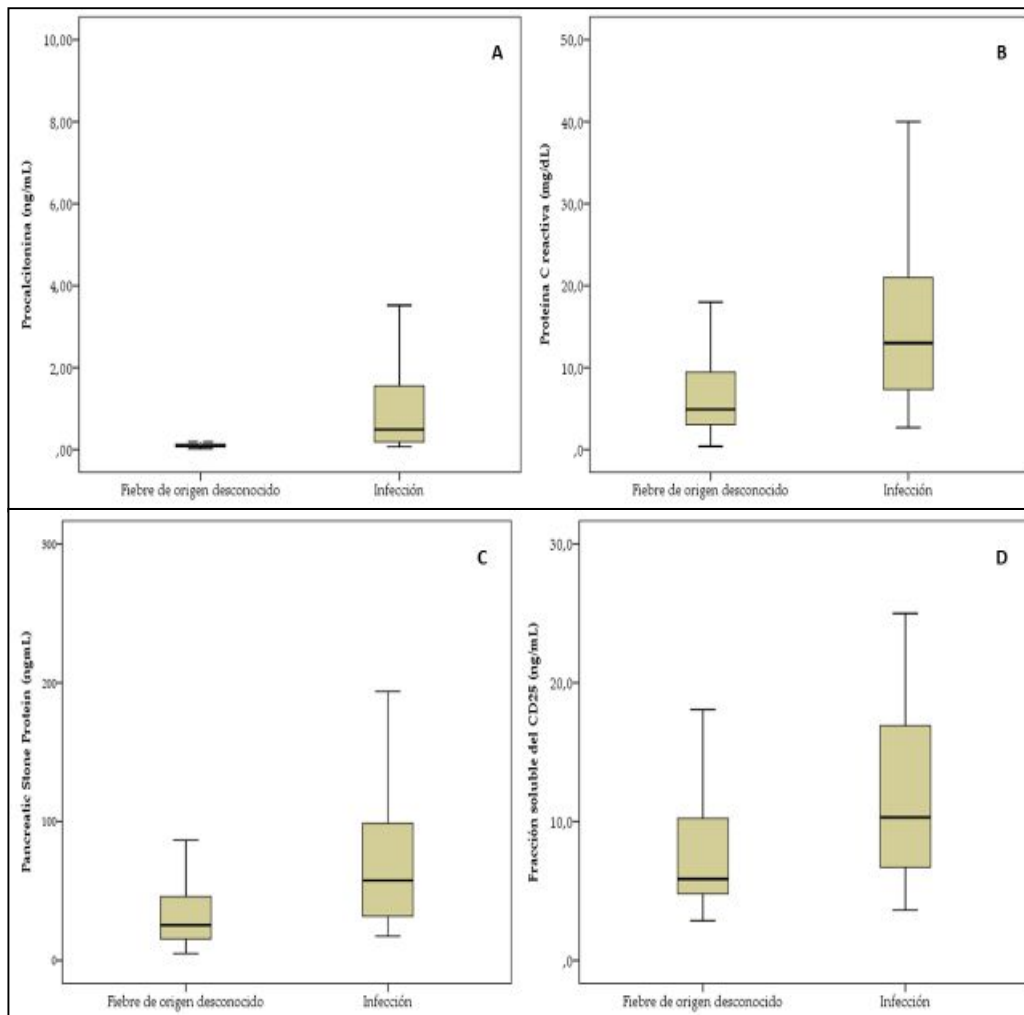
Comparando las concentraciones de cada uno de los biomarcadores entre los dos grupos, las diferencias estadísticas fueron significativas (Tabla 19).

<b>Tabla 19.</b> Concentración de biomarcadores según la presencia de infección			
<b>Biomarcador</b>	<b>Fiebre de origen desconocido (n=55)</b>	<b>Infección (n=59)</b>	<b>P</b>
<b>PCT (µg/L)</b>	<b>0,09</b> (0,07-0,13)	<b>0,49</b> (0,18-1,6)	<b>&lt;0,001</b>
<b>PCR (mg/dL)</b>	<b>4,9</b> (3-10)	<b>13</b> (7,1-21)	<b>&lt;0,001</b>
<b>PSP (µg/L)</b>	<b>25,5</b> (15,1-49,2)	<b>57,6</b> (30,7-100,8)	<b>&lt;0,001</b>
<b>sCD25 (µg/L)</b>	<b>5,9</b> (4,8-10,3)	<b>10,3</b> (6,7-17,8)	<b>&lt;0,001</b>

Concentraciones expresadas como mediana (rango intercuartil)  
PCT: procalcitonina, PCR: proteína C reactiva, PSP: pancreatic stone protein, sCD25: CD25 soluble.

En función de la presencia de infección, se observan diferencias significativas en las concentraciones de todos los biomarcadores, siendo éstas superiores en el grupo de pacientes infectados. Si representamos los diagramas de cajas para cada uno de los biomarcadores, diferenciando entre FOD e infección, las diferencias en la concentración se hacen más notables (Figura 9).





**Figura 9.** Diagrama de cajas de los biomarcadores según la presencia de infección. Figura 9A: PCT. Figura 9B: PCR. Figura 9C: PSP. Figura 9D: sCD25

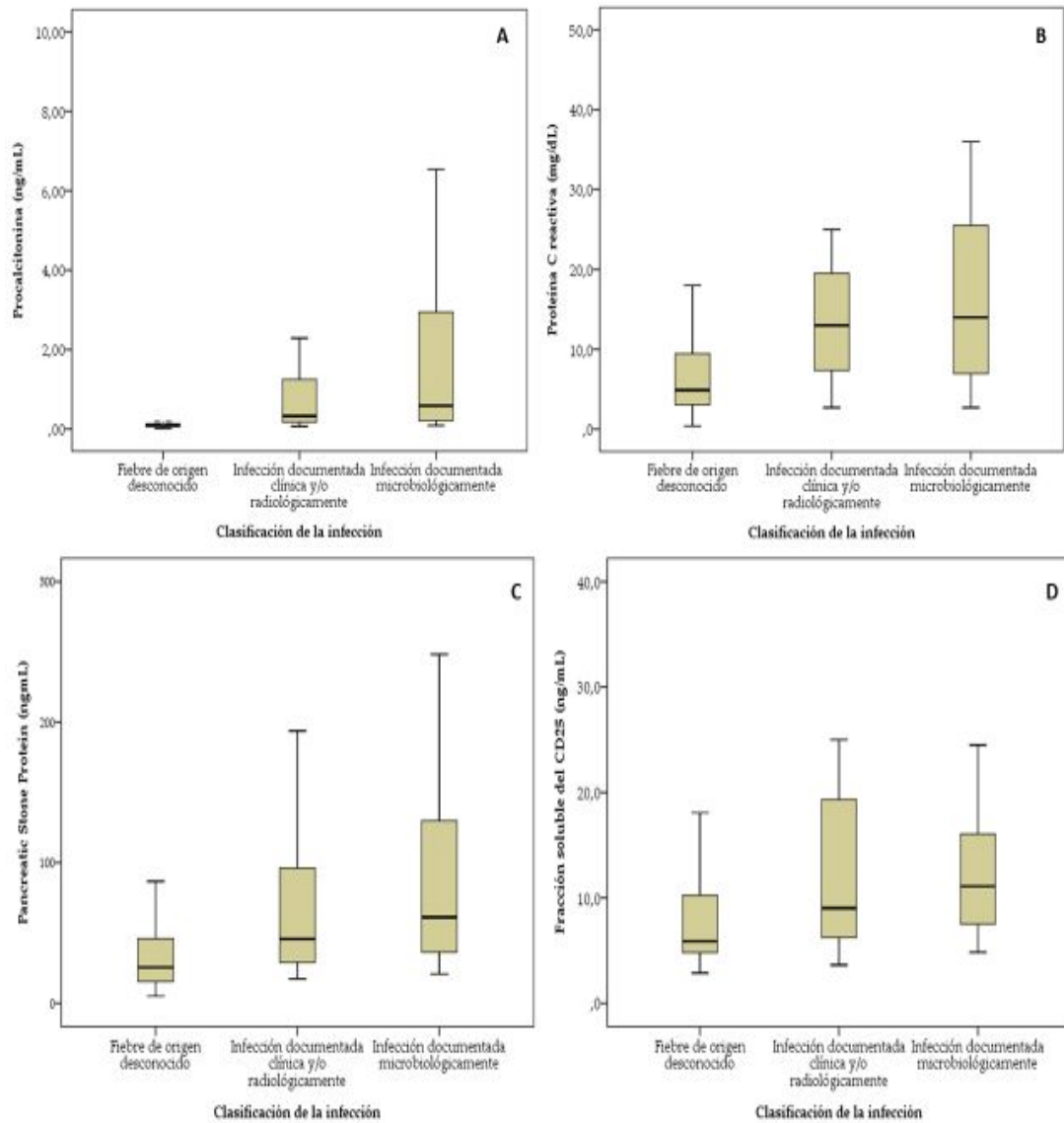
Dado el posible sesgo derivado del uso de criterios clínicos para el diagnóstico de infección, hemos analizado las diferencias en las concentraciones de los biomarcadores separando el grupo de infección entre aquellos donde se documentó la infección mediante pruebas microbiológicas de aquellos pacientes donde se alcanzó el diagnóstico de infección en base a los datos clínicos y/o radiológicos (Tabla 20).

<b>Tabla 20.</b> Concentración de los biomarcadores según la documentación de la infección			
<b>Biomarcador</b>	<b>Infección Documentada Clínicamente (IDC) (n=32)</b>	<b>Infección Documentada Microbiológicamente (IDM) (n=27)</b>	<b>P</b>
<b>PCT (µg/L)</b>	<b>0,33</b> (0,17-1,29)	<b>0,59</b> (0,18-3,88)	<b>0,166</b>
<b>PCR (mg/dL)</b>	<b>13</b> (7,2-19,8)	<b>14</b> (6,2-27)	<b>0,749</b>
<b>PSP (µg/L)</b>	<b>45,6</b> (28,9-96,5)	<b>61,1</b> (35,5-143)	<b>0,420</b>
<b>sCD25 (µg/L)</b>	<b>9</b> (6,1-20,1)	<b>11,1</b> (7,4-16,1)	<b>0,470</b>

Concentraciones expresadas como mediana (amplitud intercuartil).  
PCT: procalcitonina, PCR: proteína C reactiva, PSP: pancreatic stone protein, sCD25: CD25 soluble.

Cuando se comparan diferencias intergrupos por pares, se observa en todos los biomarcadores que la diferencia es significativa al comparar el grupo de FOD con los grupos donde se ha documentado la infección, sin observarse diferencias entre los grupos dependiendo de cómo se ha documentado la infección.

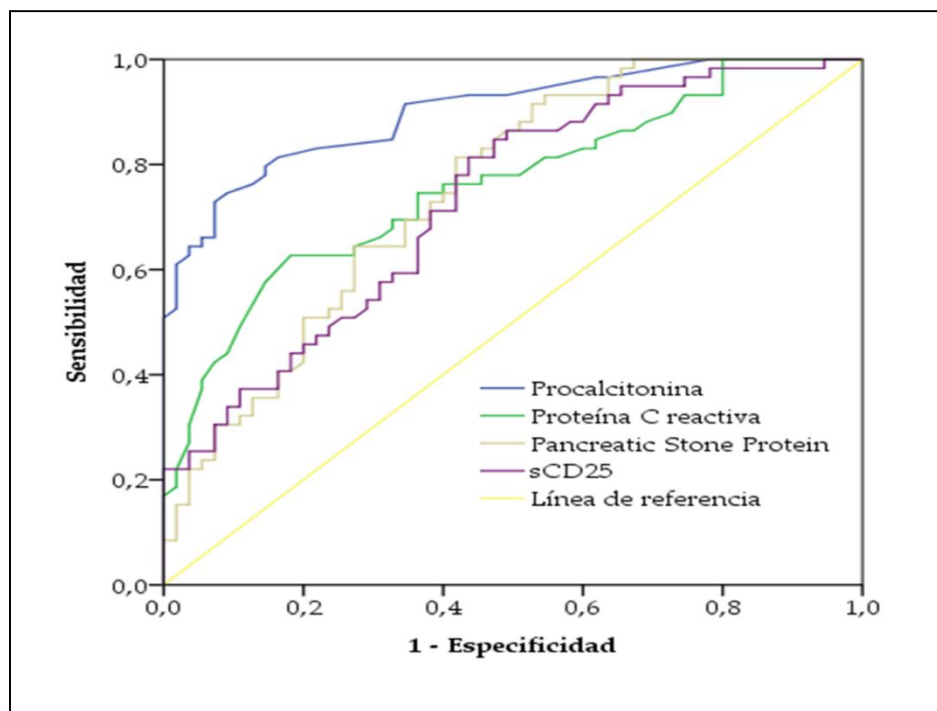
Si representamos los diagramas de caja de los diferentes biomarcadores podemos comprobar como en el grupo de fiebre de origen desconocido las concentraciones de los biomarcadores son inferiores (Figura 10).



**Figura 10.** Diagrama de cajas de los biomarcadores según la clasificación de la infección. Figura 10A: PCT. Figura 10B: PCR. Figura 10C: PSP. Figura 10D: sCD25

### 5.2.2. Comparación de la utilidad diagnóstica de los biomarcadores para detectar infección.

Aunque la concentración de todos los biomarcadores es superior en presencia de infección, si comparamos el rendimiento de cada uno de ellos mediante el empleo de curvas ROC hay diferencias considerables para el diagnóstico de la infección (Figura 11).



**Figura 11.** Curvas ROC de los biomarcadores para el diagnóstico de infección

PSP y sCD25 presentan un rendimiento similar al de la PCR, ligeramente inferior a PCT que es el biomarcador que presenta mayor área bajo la curva (Tabla 21). Estas diferencias de PCT con los otros 3 biomarcadores son estadísticamente significativas.

**Tabla 21.** Curvas ROC para el diagnóstico de infección

Variable	AUC ROC	P	IC95%	P Comparación frente a PCT
PCT	<b>0,901</b>	<0,001	0,830-0,949	-
PCR	<b>0,760</b>	<0,001	0,671-0,835	0,001
PSP	<b>0,750</b>	<0,001	0,660-0,827	0,002
sCD25	<b>0,729</b>	<0,001	0,638-0,808	<0,001

Otras comparaciones: PCR vs. PSP p=0,875; PCR vs. sCD25 p=0,892; PSP vs. sCD25 p=0,699  
AUC ROC: Area under curve Receiver Operating Characteristic; IC: Intervalo de confianza  
PCT: procalcitonina, PCR: proteína C reactiva, PSP: pancreatic stone protein , sCD25: CD25 soluble.

Los puntos de corte óptimos y el rendimiento de los biomarcadores para el diagnóstico de infección se recogen en la siguiente tabla (Tabla 22).

**Tabla 22.** Rendimiento diagnóstico de los biomarcadores para infección

	AUCROC (IC 95%)	Cutoff óptimo*	S (IC 95%)	E (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)
PCT (µg/L)	0,901 (0,830-0,949)	0,20	72,88 (59,7-83,6)	92,73 (82,4-98)	91,5 (79,6-97,6)	76,1 (64,1-85,7)
PCR (mg/dL)	0,760 (0,671-0,835)	11,1	62,71 (49,1-75)	81,82 (69,1-90,9)	78,7 (64,2-89,4)	67,2 (54,6-78,2)
PSP (µg/L)	0,750 (0,660-0,827)	30	79,66 (67,2-89)	58,18 (44,1-71,3)	67,1 (54,9-77,9)	72,7 (57-85,2)
sCD25 (µg/L)	0,729 (0,638-0,808)	6,2	84,75 (73-92,8)	52,73 (38,8-66,3)	65,8 (54-76,3)	76,3 (59,8-88,6)

AUC ROC: Area under curve Receiver Operating Characteristic; IC: Intervalo de confianza; S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo;  
PCT: procalcitonina, PCR: proteína C reactiva, PSP: pancreatic stone protein, sCD25: CD25 soluble.  
\*Calculado en base al índice de Youden

Tanto PSP como sCD25, presentan unas características muy similares a las que presenta PCR.

Además, hemos calculado el rendimiento de los biomarcadores para el punto de corte que nos permitiría obtener una sensibilidad superior al 90% para el diagnóstico de infección, y que nos va a descartar con mayor seguridad la posibilidad de infección en el paciente (Tabla 23).

<b>Tabla 23.</b> Rendimiento de los biomarcadores para el diagnóstico de infección con una sensibilidad superior al 90%					
	<b>Cutoff</b>	<b>S</b> <b>(IC 95%)</b>	<b>E</b> <b>(IC 95%)</b>	<b>VPP</b> <b>(IC 95%)</b>	<b>VPN</b> <b>(IC 95%)</b>
<b>PCT</b> <b>(µg/L)</b>	0,12	91,6 (81,3-97,2)	65,5 (51,4-77,8)	74 (62,4-83,5)	87,8 (73,8-95,9)
<b>PCR</b> <b>(mg/dL)</b>	3,1	93,2 (83,5-98,1)	25,5 (14,7-39)	57,3 (46,8-67,3)	77,8 (52,4-93,6)
<b>PSP</b> <b>(µg/L)</b>	21	93,2 (83,5-98,1)	43,6 (30,3-57,7)	64 (52,9-74)	85,7 (66,9-96,1)
<b>sCD25</b> <b>(µg/L)</b>	5,3	91,5 (81,3-97,2)	36,4 (23,8-50,4)	60,7 (49,7-70,9)	80 (59,3-93,2)

IC: Intervalo de confianza; S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; PCT: procalcitonina, PCR: proteína C reactiva, PSP: pancreatic stone protein, sCD25: CD25 soluble

### 5.2.3. Análisis de regresión para el diagnóstico de infección.

Mediante el empleo del análisis univariante y multivariante hemos estudiado la asociación de las diferentes variables con la infección (Tabla 24).

Tabla 24. Regresión logística para el diagnóstico de infección						
Variables	Análisis Univariante			Análisis Multivariante		
	OR	IC95%	P	OR	IC95%	P
Edad	1,064	1,028-1,1	<0,001	1,027	0,981-1,076	0,253
Sexo Hombre	2,409	1,101-5,271	0,028	1,288	0,403-4,121	0,670
Tumor hematológico	0,748	0,311-1,798	0,516	-	-	-
Administración ATB	0,608	0,098-3,785	0,594	-	-	-
Score MASCC < 21	10,306	2,87-36,987	<0,001	0,922	0,154-5,523	0,929
PCT ≥ 0,2 µg/L	34,226	19,65-110,2	<0,001	34,266	10,65-110,2	<0,001
PSP ≥ 30 µg/L	5,449	2,38-12,497	<0,001	1,445	0,458-4,556	0,530
sCD25 ≥ 6,2 µg/L	6,197	2,556-15,02	<0,001	2,195	0,702-6,868	0,177
PCR ≥ 11,1 mg/dL	7,990	3,215-19,85	<0,001	2,375	0,687-8,207	0,172

MASCC: Mutinational Association for Supportive Care in Cancer; ATB: Antibiótico; PCT: Procalcitonina; PCR: Proteína C reactiva; PSP: pancreatic stone protein; sCD25: CD25 soluble; OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza

En el análisis univariante se asocia con infección la concentración de cada uno de los biomarcadores, así como el *score* MASCC, la edad y el sexo masculino.

Para el análisis multivariante se han seleccionado como posibles factores de confusión tanto la edad como el sexo de los pacientes, así como el tipo de tumor de base, por la diferencia de comportamiento entre pacientes con tumor hematológico de aquellos con tumores sólidos. Al hacer este análisis, únicamente la concentración de PCT por encima del punto de corte se asocia independientemente con el diagnóstico de infección.

### 5.3 UTILIDAD PRONÓSTICA DE LOS BIOMARCADORES PARA PREDECIR COMPLICACIONES

#### 5.3.1. Utilidad de los biomarcadores como predictores del evento primario

Para evaluar la utilidad de los biomarcadores para predecir complicaciones y compararlos frente a la escala MASCC, con el fin de seleccionar a los pacientes como de alto o bajo riesgo, se han clasificado los pacientes en dos grupos en base a la aparición de eventos incluidos en la escala MASCC (41) (Tabla 25).

<b>Tabla 25. Eventos considerados para evaluar el pronóstico</b>	
<b>Eventos considerados MASCC</b>	<b>Número de pacientes (%)</b>
Coagulación intravascular diseminada	0 (0)
Fallo renal	18 (15,8)
Alteración del estado mental	13 (11,4)
Fallo respiratorio	7 (6,1)
Insuficiencia cardiaca	4 (3,5)
Hipotensión severa	15 (13,1)
Ingreso en UCI	4 (3,5)
Sangrado/ Necesidad de transfusión	2 (1,8)
Muerte	10 (8,8)
MASCC: Mutinational Association for Supportive Care in Cancer; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos	

Hemos analizado las características de la población en base a la presencia o no de eventos adversos (Tabla 26).



**Tabla 26.** Características de la población según la presencia/ausencia de eventos adversos

Variable	NO n=92 (82,7%)	SÍ n=22 (19,3%)	p
Edad, años, mediana (AI)	62 (49-69)	70 (56-76)	0,032
Sexo masculino, n (%)	28 (30,4)	15 (68,2)	0,001
Tipo tumor (Sólido/Hematológico), n	69/23	19/3	0,254
MASCC score	24 (22-26)	19 (13-23)	<0,001
Pacientes bajo riesgo (MASCC $\geq$ 21), n (%)	81 (88)	8 (36,4)	<0,001
Pacientes alto riesgo (MASCC <21), n (%)	11 (12)	14 (63,6)	
Tiempo desde inicio fiebre < 24 h, n (%)	64 (69,6)	12 (54,5)	0,328
Bacteriemia, n (%)	9 (9,8)	7 (31,8)	0,008
Administración de GSFC, n (%)	82 (89,1)	20 (90,9)	0,807

FOD: Fiebre de origen desconocido; AI: Amplitud intercuartil; MASCC: Mutinational Association for Supportive Care in Cancer; GSFC: Factores estimulantes de colonias de granulocitos.

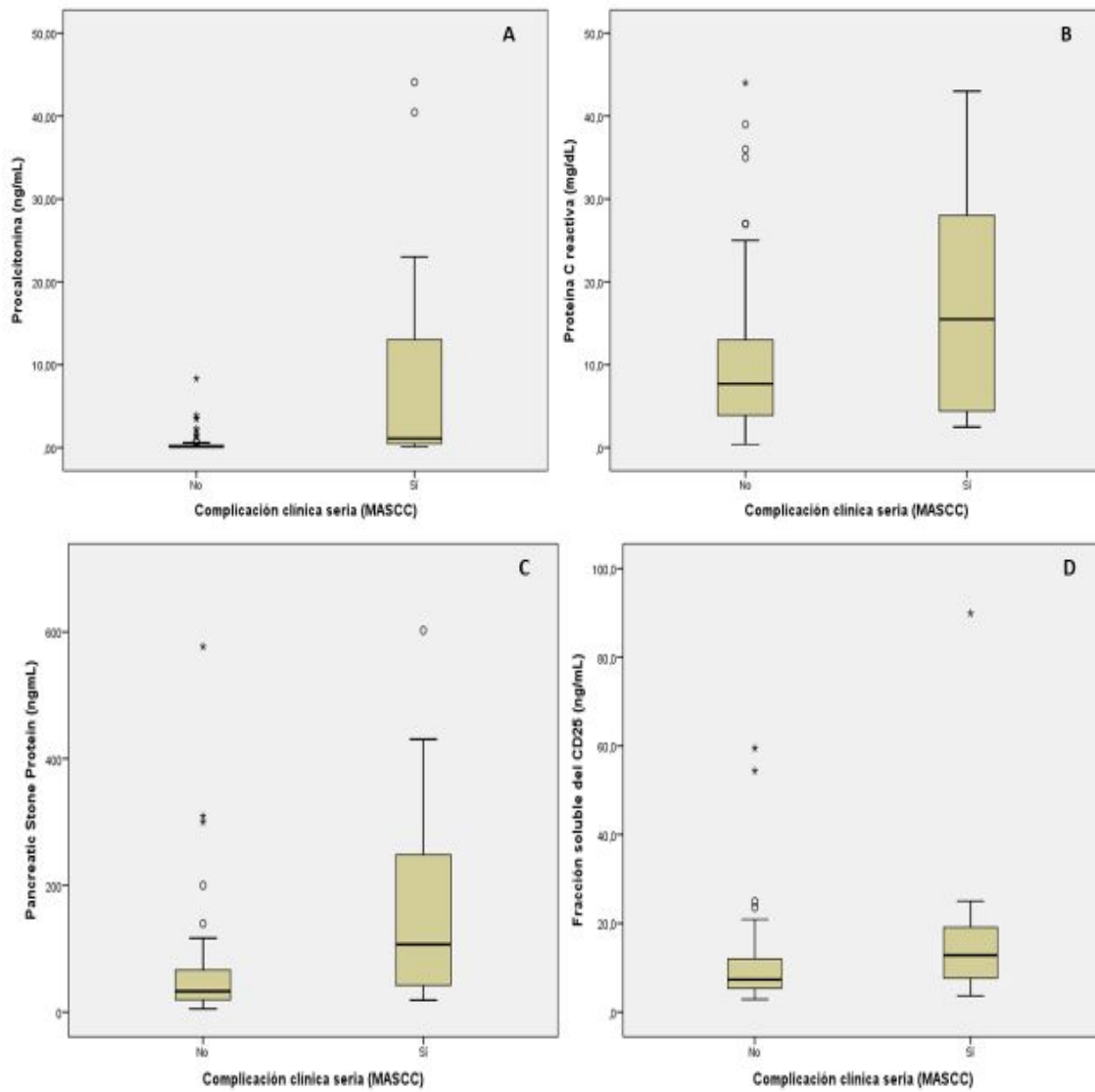
Se observan diferencias en la edad de los pacientes y en el sexo, así como en la presencia de bacteriemia y en el score MASCC.

Comparando las concentraciones de los biomarcadores entre el grupo de pacientes que presentaron uno o más de los eventos anteriores y los que no, se observan diferencias significativas para todos los biomarcadores (Tabla 27).

<b>Tabla 27. Concentración de los biomarcadores según la presencia/ausencia de eventos adversos</b>			
<b>Biomarcador</b>	<b>Ausencia de eventos adversos (n=92)</b>	<b>Presencia de eventos adversos(n=22)</b>	<b>P</b>
<b>PCT (µg/L)</b>	<b>0,13</b> (0,08-0,30)	<b>1,12</b> (0,42-13,5)	<b>&lt;0,001</b>
<b>PCR (mg/dL)</b>	<b>7,7</b> (3,9-13)	<b>15,5</b> (4,2-28)	<b>0,007</b>
<b>PSP (µg/L)</b>	<b>33</b> (19-37)	<b>107</b> (42-259)	<b>&lt;0,001</b>
<b>sCD25 (µg/L)</b>	<b>7,3</b> (5,4-12,3)	<b>12,8</b> (7,4-19,8)	<b>0,012</b>

Concentraciones expresadas como mediana (amplitud intercuartil)  
PCT: procalcitonina, PCR: proteína C reactiva, PSP: pancreatic stone protein, sCD25: CD25 soluble.

Si hacemos la representación de los diagramas de cajas de cada uno de los biomarcadores para la predicción de eventos adversos, se observa como las concentraciones de los biomarcadores son superiores en el grupo que presentan eventos MASCC (Figura 12).



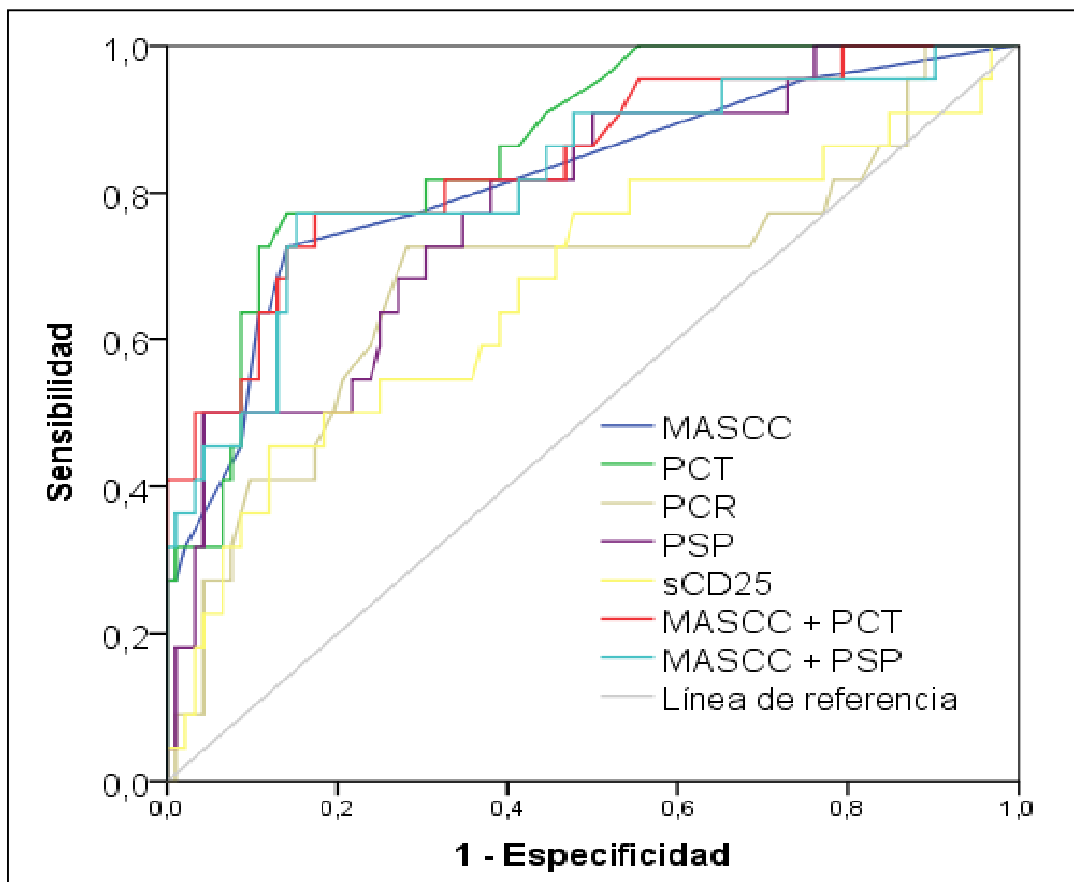
**Figura 12.** Diagrama de cajas de los biomarcadores según la presencia de eventos MASCC. Figura 12A: PCT. Figura 12B: PCR. Figura 12C: PSP. Figura 12D: sCD25

A su vez, analizando la capacidad predictiva para el evento primario de los biomarcadores y comparándola con la de la escala MASCC, encontramos que PCT presenta el AUC ROC más alto, aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas con las AUC ROC de PSP y de la escala MASCC (Tabla 28) (Figura 13).

PSP, PCT y la escala MASCC presentan un rendimiento similar, superior al que presentan PCR y sCD25 para predecir los eventos citados previamente como complicaciones. Es por ello que nos planteamos calcular si al introducir el marcador y combinarlo con la escala MASCC se mejora el rendimiento de esta última, obteniéndose un rendimiento similar al de la escala aislada.

<b>Tabla 28. Curvas ROC para la predicción de eventos adversos</b>					
<b>Variable</b>	<b>AUC ROC</b>	<b>P</b>	<b>IC95%</b>	<b>Comparación MASCC (P)</b>	<b>Comparación PCT (P)</b>
<b>MASCC</b>	<b>0,818</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,734-0,884</b>	<b>-</b>	<b>0,326</b>
<b>PCT</b>	<b>0,861</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,784-0,919</b>	<b>0,326</b>	<b>-</b>
<b>PSP</b>	<b>0,782</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,697-0,855</b>	<b>0,560</b>	<b>0,165</b>
<b>PCR</b>	<b>0,685</b>	<b>0,012</b>	<b>0,591-0,768</b>	<b>0,058</b>	<b>0,009</b>
<b>sCD25</b>	<b>0,672</b>	<b>0,017</b>	<b>0,578-0,757</b>	<b>0,050</b>	<b>0,007</b>
<b>MASCC+PCT</b>	<b>0,843</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,763-0,904</b>	<b>0,328</b>	<b>0,527</b>
<b>MASCC+PSP</b>	<b>0,823</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,741-0,888</b>	<b>0,805</b>	<b>0,466</b>

PCT: procalcitonina; PCR: proteína C reactiva; PSP: pancreatic stone protein; sCD25: CD25 soluble; MASCC: Mutinational Association for Supportive Care in Cancer; AUC ROC: Area under curve Receiver Operating Characteristic; IC: Intervalo de confianza.



**Figura 13.** Curvas ROC de los biomarcadores para la predicción de eventos adversos

En la Tabla 29 se resumen las características de los biomarcadores y de la escala MASCC para predecir eventos primarios adversos.

<b>Tabla 29. Utilidad pronóstica para predecir eventos adversos</b>						
	<b>AUCROC</b>	<b>Cutoff</b>	<b>S</b>	<b>E</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
	<b>(IC 95%)</b>	<b>óptimo*</b>	<b>(IC 95%)</b>	<b>(IC 95%)</b>	<b>(IC 95%)</b>	<b>(IC 95%)</b>
<b>MASCC</b>	0,818 (0,734-0,8849)	21	72,73 (49,8-89,3)	85,87 (77-92,3)	55,2 (35,3-73,9)	92,9 (85,2-97,4)
<b>PCT</b> <b>(µg/L)</b>	0,861 (0,784-0,919)	0,43	77,3 (54,6-92,2)	85,87 (77-92,3)	56,7 (37,1-74,8)	94 (86,7-98)
<b>PCR</b> <b>(mg/dL)</b>	0,685 (0,591-0,768)	12,1	72,73 (49,8-89,3)	71,74 (61,4-80,6)	38,1 (23,6-54,4)	91,7 (82,7-96,9)
<b>PSP</b> <b>(µg/L)</b>	0,784 (0,697-0,855)	141	50 (28,2-71,8)	95,65 (89,2-98,8)	73,3 (43,8-92,7)	88,9 (81-94,3)
<b>sCD25</b> <b>(µg/L)</b>	0,672 (0,578-0,757)	15,9	45,45 (24,4-67,8)	88,04 (79,6-93,9)	47,6 (25,2-70,8)	87,1 (78,5-93,2)

AUC ROC: Area under curve Receiver Operating Characteristic; IC: Intervalo de confianza; S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; MASCC: Score MASCC; PCT: procalcitonina, PCR: proteína C reactiva, PSP: pancreatic stone protein, sCD25: CD25 soluble.

\*Calculado en base al índice de Youden

Los puntos de corte óptimos de los biomarcadores se han obtenido a partir del índice de Youden, de modo que se optimice la sensibilidad y especificidad para cada uno de ellos.

Igual que realizamos para el diagnóstico de infección, vamos a calcular las características de los biomarcadores para el *cut-off* que nos asegure una sensibilidad mínima del 90 % (Tabla 30).

<b>Tabla 30. Rendimiento de los biomarcadores para el pronóstico de eventos adversos con una sensibilidad superior al 90%</b>					
	<b>Cutoff</b>	<b>S</b> <b>(IC 95%)</b>	<b>E</b> <b>(IC 95%)</b>	<b>VPP</b> <b>(IC 95%)</b>	<b>VPN</b> <b>(IC 95%)</b>
<b>PCT</b> <b>(µg/L)</b>	0,14	90,9 (70,8-98,9)	55,4 (44,7-65,8)	32,8 (21,3-46)	96,2 (87-99,5)
<b>PCR</b> <b>(mg/dL)</b>	2,8	95,5 (77,2-99,9)	13 (6,9-21,7)	20,8 (13,4-30)	92,3 (62,4-99,9)
<b>PSP</b> <b>(µg/L)</b>	33	90,9 (70,8-98,9)	50 (39,4-60,6)	30,3 (19,6-42,9)	95,8 (85,7-99,5)
<b>sCD25</b> <b>(µg/L)</b>	4,7	90,9 (70,8-98,9)	14,3 (7,7-23)	20,2 (12,8-29,5)	86,7 (59,5-98,3)

IC: Intervalo de confianza; S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; PCT: procalcitonina, PCR: proteína C reactiva, PSP: pancreatic stone protein, sCD25: CD25 soluble

### 5.3.2. Valor pronóstico para complicaciones secundarias/bacteriemia

Otro punto que hemos analizado en el estudio es la capacidad de los biomarcadores de predecir la presencia de bacteriemia, comparada con la escala MASCC. Lo primero es clasificar a la población y sus características en base a la presencia de bacteriemia (Tabla 31).

<b>Tabla 31.</b> Características de la población según la presencia/ausencia de bacteriemia			
<b>Variable</b>	<b>NO n=98 (86%)</b>	<b>SÍ n=16 (14%)</b>	<b>p</b>
Edad, años, mediana (AI)	62 (49-69)	70 (63-76)	0,012
Sexo masculino, n (%)	31 (31,6)	12 (75)	0,001
Tipo tumor (Sólido/Hematológico), n	78/20	10/8	0,131
MASCC score	24 (22-24)	19 (13-24)	0,002
Pacientes bajo riesgo (MASCC $\geq$ 21), n (%)	82 (83,7)	7 (43,8)	<0,001
Pacientes alto riesgo (MASCC <21), n (%)	16 (16,3)	9 (56,3)	
Tiempo desde inicio fiebre < 24 h, n (%)	66 (67,3)	10 (62,5)	0,150
Administración de GSFC, n (%)	88 (89,8)	14 (87,5)	0,781
Complicaciones severas, n (%)	15 (15,3)	7 (43,8)	0,008
Mortalidad, n (%)	5 (5,1)	6 (37,5)	<0,001

FOD: Fiebre de origen desconocido; AI: Amplitud intercuartil; MASCC: Mutinational Association for Supportive Care in Cancer; GSFC: Factores estimulantes de colonias de granulocitos.

A continuación, vamos a comparar las concentraciones de los biomarcadores en base a la presencia o ausencia de bacteriemia (Tabla 32).

<b>Biomarcador</b>	<b>Ausencia de Bacteriemia (n=92)</b>	<b>Presencia de Bacteriemia(n=16)</b>	<b>P</b>
<b>PCT (<math>\mu\text{g/L}</math>)</b>	<b>0,13</b> (0,09-0,32)	<b>0,91</b> (0,4-11,4)	<b>&lt;0,001</b>
<b>PCR (mg/dL)</b>	<b>7,9</b> (3,8-14)	<b>16,5</b> (5,5-28,8)	<b>0,013</b>
<b>PSP (<math>\mu\text{g/L}</math>)</b>	<b>36</b> (20-69)	<b>88</b> (38-224)	<b>0,001</b>
<b>sCD25 (<math>\mu\text{g/L}</math>)</b>	<b>7,4</b> (5,2-12,7)	<b>14,6</b> (7,7-19,0)	<b>0,002</b>

Concentraciones expresadas como mediana (amplitud intercuartil). PCT: procalcitonina, PCR: proteína C reactiva, PSP: pancreatic stone protein, sCD25: CD25 soluble.



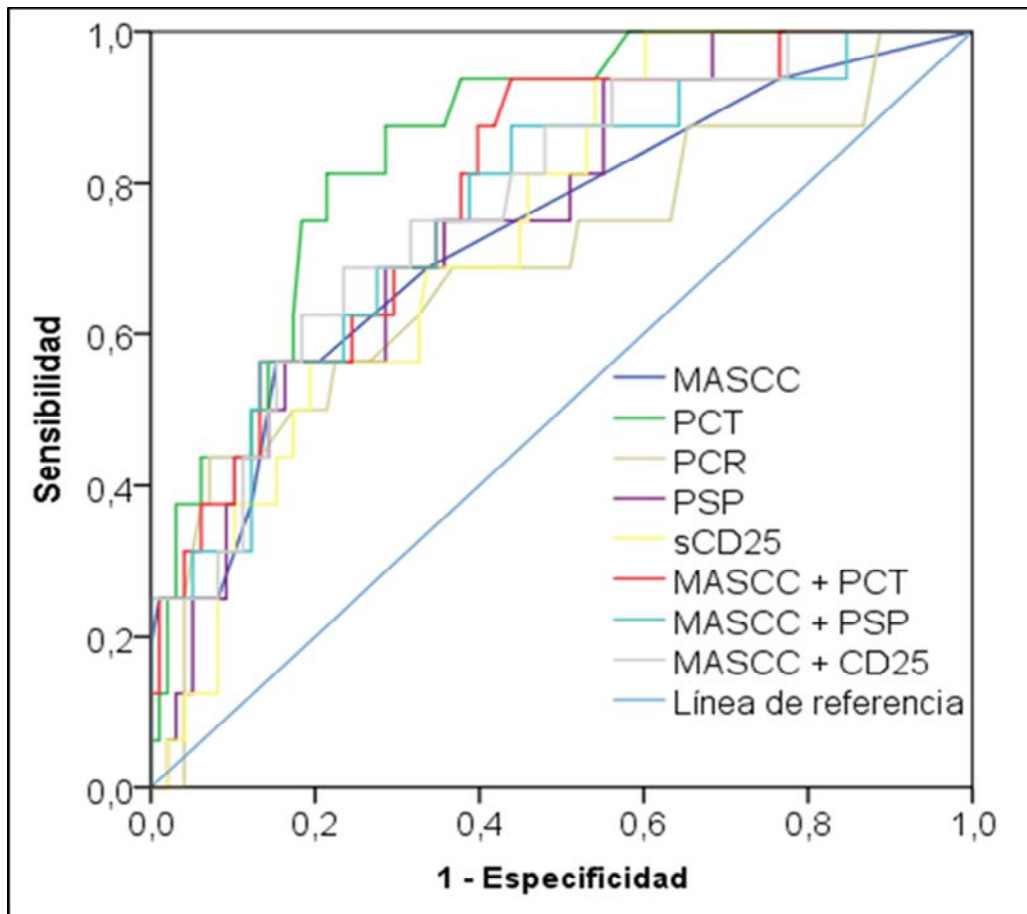
Todos los biomarcadores, así como la escala MASCC, presentan significación estadística, aunque la PCR presenta un rendimiento inferior al resto. PSP y sCD25 presentan mejor rendimiento que la propia escala MASCC y que PCR para la predicción de bacteriemia. Las diferencias en las concentraciones de los biomarcadores según la presencia de bacteriemia son significativas para todos, con niveles más elevados en el grupo de pacientes con bacteriemia.

Para analizar y comparar los diferentes biomarcadores y la escala MASCC con el fin de predecir los episodios de bacteriemia empleamos el uso de curvas ROC (Tabla 33) (Figura 14).

<b>Tabla 33. Curvas ROC para la predicción de bacteriemia</b>				
<b>Variable</b>	<b>AUC ROC</b>	<b>P</b>	<b>IC95%</b>	<b>Comparación PCT (P)</b>
<b>MASCC</b>	<b>0,734</b>	0,001	0,643-0,813	0,086
<b>PCT</b>	<b>0,850</b>	<0,001	0,771-0,910	-
<b>PSP</b>	<b>0,752</b>	<0,001	0,662-0,828	0,144
<b>PCR</b>	<b>0,693</b>	0,016	0,600-0,776	0,024
<b>sCD25</b>	<b>0,739</b>	<0,001	0,648-0,816	0,131
<b>MASCC+PCT</b>	<b>0,791</b>	<0,001	0,705-0,861	0,258
<b>MASCC+PSP</b>	<b>0,767</b>	<0,001	0,679-0,841	0,198
<b>MASCC+sCD25</b>	<b>0,771</b>	<0,001	0,688-0,849	0,216

AUC ROC: Area under curve Receiver Operating Characteristic; IC: Intervalo de confianza; PCT: procalcitonina; PCR: proteína C reactiva; PSP: pancreatic stone protein; sCD25: CD25 soluble; MASCC: score MASCC

Además, hemos hecho una combinación de la escala MASCC junto con los biomarcadores que presentan mejor rendimiento (PCT, PSP y sCD25), obteniéndose diferencias significativas, pero sin llegar a presentar mejor rendimiento que los biomarcadores en solitario.



**Figura 14.** Curvas ROC para predecir episodios de bacteriemia

En la Tabla 34 se resumen las características de los biomarcadores y de la escala MASCC para predecir bacteriemia, como complicación asociada, junto con sus puntos de corte óptimos obtenidos a partir del índice de Youden (Tabla 34).

<b>Tabla 34. Utilidad de los biomarcadores para predecir bacteriemia</b>						
	<b>AUCROC</b>	<b>Cutoff</b>	<b>S</b>	<b>E</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
	<b>(IC 95%)</b>	<b>óptimo*</b>	<b>(IC 95%)</b>	<b>(IC 95%)</b>	<b>(IC 95%)</b>	<b>(IC 95%)</b>
<b>MASCC</b>	0,734 (0,643-0,813)	21	56,3 (29,9-80,2)	83,7 (74,8-90,4)	36 (17,6-58)	92,1 (84,5-96,8)
<b>PCT</b> (µg/L)	0,850 (0,771-0,910)	0,34	81,25 (54,4-96)	78,57 (69,1-86,2)	38,2 (22,2-56,4)	96,2 (89,4-99,2)
<b>PCR</b> (mg/dL)	0,693 (0,6-0,776)	21	43,75 (19,8-70,1)	92,86 (85,8-97,1)	50 (22,1-77,9)	91 (83,6-95,8)
<b>PSP</b> (µg/L)	0,752 (0,662-0,855)	61	68,75 (41,3-89)	71,43 (61,4-80,1)	28,2 (15-44,9)	93,3 (85,1-97,8)
<b>sCD25</b> (µg/L)	0,739 (0,648-0,816)	6,7	93,75 (69,8-99,8)	45,92 (35,8-56,3)	22,1 (12,9-33,8)	97,8 (88,5-99,9)

AUC ROC: Area under curve Receiver Operating Characteristic; IC: Intervalo de confianza; S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; MASCC: Score MASCC; PCT: Procalcitonina, PCR: Proteína C reactiva, PSP: pancreatic stone protein, sCD25: CD25 soluble.

\*Calculado en base al índice de Youden

PSP es tras PCT el biomarcador con mejor rendimiento, mejorando a la PCR considerablemente.

Además, al igual que sucede con la predicción de eventos adversos, la utilidad que los biomarcadores pueden tener en estos pacientes es la de su correcta clasificación, para descartar con la mayor seguridad posible si el paciente se va a ver predispuesto a sufrir bacteriemia como complicación. Para ello, calculamos las propiedades del biomarcador y el punto de corte que nos asegura una sensibilidad mínima del 90% (Tabla 35).

<b>Tabla 35. Rendimiento de los biomarcadores para predecir bacteriemia con una sensibilidad superior al 90%</b>					
	<b>Cutoff</b>	<b>S</b>	<b>E</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
		<b>(IC 95%)</b>	<b>(IC 95%)</b>	<b>(IC 95%)</b>	<b>(IC 95%)</b>
<b>PCT</b>	0,18	93,8	62,2	28,8	98,4
<b>(µg/L)</b>		(69,8-99,8)	(51,9-71,8)	(17,0-43,2)	(91,3-100)
<b>PCR</b>	2,8	93,4	12,2	14,9	92,3
<b>(mg/dL)</b>		(69,8-99,8)	(6,5-20,4)	(8,6-23,3)	(64-99,8)
<b>PSP</b>	30	93,4	43,9	21,4	97,7
<b>(µg/L)</b>		(69,8-99,8)	(33,9-54,3)	(12,5-32,9)	(88-99,9)
<b>sCD25</b>	6,7	93,7	45,9	22,1	97,8
<b>(µg/L)</b>		(69,8-99,8)	(35,8-56,3)	(12,9-33,8)	(88,5-99,9)

IC: Intervalo de confianza; S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; PCT: procalcitonina, PCR: proteína C reactiva, PSP: pancreatic stone protein, sCD25: CD25 soluble

### 5.3.3. Análisis de regresión para el pronóstico de los biomarcadores y la escala MASCC.

Al igual que hemos calculado para el diagnóstico de infección, hemos realizado la regresión logística para el análisis univariante y multivariante, tanto para la predicción de eventos adversos (Tabla 36), como para la predicción de la presencia de bacteriemia (Tabla 37).

Tabla 36. Regresión logística para predecir eventos adversos						
Variables	Análisis Univariante			Análisis Multivariante		
	OR	IC95%	P	OR	IC95%	P
Edad	1,026	0,987-1,067	0,194	-	-	-
Sexo Hombre	4,898	1,80-13,328	<b>0,002</b>	3,315	0,828-13,28	0,091
Tumor hematológico	0,474	0,128-1,75	0,262	-	-	-
Administración ATB	2,967	0,465-18,94	0,250	-	-	-
Score MASCC < 21	12,886	4,407-37,68	<b>&lt;0,001</b>	5,145	1,345-19,68	<b>0,017</b>
PCT ≥ 0,43 µg/L	20,662	6,497-65,70	<b>&lt;0,001</b>	7,285	1,92-27,598	<b>0,003</b>
PSP ≥ 141 µg/L	2,20	5,967-81,11	<b>&lt;0,001</b>	7,424	1,44-38,186	<b>0,016</b>
sCD25 ≥ 15,9 µg/L	6,136	5,149-17,52	<b>&lt;0,001</b>	1,781	0,37-8,569	0,471
PCR ≥ 12,1 mg/dL	6,769	2,39-19,195	<b>&lt;0,001</b>	2,810	0,638-12,37	0,172

MASCC: Mutinational Association for Supportive Care in Cancer; ATB: Antibiótico; PCT: Procalcitonina; PCR: Proteína C reactiva; PSP: pancreatic stone protein; sCD25: CD25 soluble; OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza

Para la predicción de eventos adversos, en el análisis univariante todos los biomarcadores, junto con la escala MASCC, han resultado significativos estadísticamente.

Tanto los niveles de PCT y PSP por encima del punto de corte, como la escala MASCC se pueden considerar predictores independientes en el análisis multivariante.

Tabla 37. Regresión logística para la predecir bacteriemia						
Variables	Análisis Univariante			Análisis Multivariante		
	OR	IC95%	P	OR	IC95%	P
Edad	1,059	1,006-1,116	<b>0,030</b>	1,027	0,952-1,108	0,493
Sexo Hombre	6,484	1,80-13,328	<b>0,002</b>	4,516	1,216-16,78	<b>0,024</b>
Tumor hematológico	2,34	0,760-7,208	0,139	4,815	0,855-27,13	0,075
Score MASCC < 21	6,589	2,142-20,27	<b>0,001</b>	1,037	0,212-5,083	0,964
PCT ≥ 0,34 µg/L	15,889	4,140-60,98	<b>&lt;0,001</b>	11,33	2,843-45,16	<b>0,001</b>
PSP ≥ 61 µg/L	4,714	1,495-14,96	<b>0,008</b>	2,414	0,57-10,304	0,234
sCD25 ≥ 6,7 µg/L	12,736	1,619-100,2	<b>0,016</b>	9,484	0,49-182,98	0,136
PCR ≥ 21,1 mg/dL	10,111	2,892-35,35	<b>&lt;0,001</b>	4,09	0,724-23,12	0,111

MASCC: Mutinational Association for Supportive Care in Cancer; PCT: Procalcitonina; PCR: Proteína C reactiva; PSP: pancreatic stone protein ; sCD25: CD25 soluble; OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza

Para la predicción de bacteriemia, únicamente PCT ha resultado significativo, junto al sexo masculino, como variable independiente en el análisis multivariante.

## 6. DISCUSIÓN





## CAPÍTULO VI. DISCUSIÓN

La NF es una de las principales complicaciones a las que se enfrentan los clínicos en los Servicios de Urgencias en los pacientes oncológicos u oncohematológicos tras tratamientos quimioterápicos, ya que la profunda aplasia que estos tratamientos provocan predispone a estos pacientes a verse afectados por infecciones, siendo un grave riesgo para ellos.

Un diagnóstico preciso y precoz del episodio infeccioso es fundamental para el correcto seguimiento de estos pacientes, con la dificultad asociada de tener que manejar un conjunto de signos clínicos y síntomas poco específicos, que no ayudan a diferenciar los episodios infecciosos de los que no lo son, y con la imposibilidad de esperar los resultados de las pruebas microbiológicas para clasificar los episodios debido a la urgente necesidad de toma de decisiones en cuanto a tratamiento, aislamiento y hospitalización (149).

Por lo tanto, en este contexto cualquier herramienta es de ayuda. De ahí que se haya generalizado el uso de escalas clínicas para el manejo de estos pacientes, y, por otro lado, que se esté investigando cualquier alternativa que mejore o complemente las herramientas actuales y es en este punto donde creemos que los biomarcadores plasmáticos pueden ser de gran utilidad.

### 6.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

La selección de la población se realizó recogiendo los episodios de NF que llegaron al servicio de Urgencias del Hospital Santa Lucía tras tratamiento de quimioterapia previa.

A pesar de ser un estudio unicéntrico, se trata de una población heterogénea, adulta, con una mediana de edad no muy elevada (63 años), donde hay predominio de las mujeres (61%) frente a hombres, sin que esta diferencia sea

estadísticamente significativa, fundamentalmente por el elevado número de pacientes con cáncer de mama.

Con respecto a la localización del tumor, hay un predominio de los tumores sólidos (77,2%), frente a un total de 26 episodios de neoplasias hematológicas, principalmente linfomas. Como ya se ha indicado, hay un predominio de los tumores de mama (35,2%), seguido de los de pulmón (21%) y linfomas (17,5%). Esta característica de la población, es decir, tratarse de episodios mixtos, que incluyen pacientes oncológicos y oncohematológicos, es destacable, ya que hay investigaciones que no mezclan ambos tipos de pacientes. Los enfermos oncohematológicos, debido a los tratamientos citoestáticos más agresivos que reciben, están predispuestos a episodios de aplasia más frecuentes, lo que es un factor de riesgo para sufrir complicaciones infecciosas.

Al comparar el diseño de nuestro estudio con estudios previos encontramos ciertas diferencias, que pasamos a analizar.

Tanto el estudio MASCC que se empleó para proponer el *score* que a día de hoy sigue siendo el de referencia para el manejo del paciente neutropénico con fiebre (41), como el estudio FINITE, empleado para proponer la escala CISNE (53), se tratan de estudios multicéntricos, donde se agrupa un número elevado de pacientes, al estar diseñados para evaluar una nueva herramienta diagnóstica.

Sin embargo, si nos centramos en estudios empleados tanto para validar estas escalas (43), como para evaluar otras herramientas, tales como los biomarcadores para el manejo del paciente neutropénico (50,51), al tratarse de estudios realizados en un único centro, y con tamaños de cohortes similares, las características de ambas poblaciones se acercan mucho más.

En la siguiente tabla (Tabla 38), adaptada de Wu y cols.(150) se recogen algunas de las características de estudios similares al nuestro en este tipo de población.

<b>Tabla 38.</b> Características de los diferentes estudios					
<b>Estudio y año</b>	<b>Biomarcadores</b>	<b>Incidencia Infección</b>	<b>Tipo de población</b>	<b>Edad de la población</b>	<b>Tamaño del estudio</b>
<b>Jiménez, 2019</b>	PSP, CD25, PCR, PCT	51,8%	Mixta	Adultos	114 episodios
<b>Baraka, 2018</b>	Presepsina, PCR, PCT	53,3%	Hematológica	Pediátrica	60 episodios
<b>Ebihara, 2017</b>	Presepsina, PCR, PCT	38,8%	Hematológica	Adultos	49 episodios
<b>Koh, 2016</b>	Presepsina, PCR, PCT, IL6, IL8	51,9%	Hematológica	Adultos	79 episodios
<b>G<sup>a</sup> de Guadiana, 2015</b>	LBP, PCT, PCR, IL6	52,4%	Mixta	Adultos	61 episodios
<b>Demirkaya, 2015</b>	Adrenomedulina, PCR, PCT	66%	Mixta	Pediátrica	50 episodios
<b>Kitanovski, 2014</b>	LBP, PCT, PCR, IL6	88,8%	Mixta	Pediátrica	90 episodios
<b>Kim, 2011</b>	PCT, PCR	13,3%	Mixta	Adultos	286 episodios
<b>Semeraro,2010</b>	PCT	20%	Tumor solido	Pediátrica	172 episodios

PCT: Procalcitonina; PCR: Proteína C Reactiva; PSP: pancreatic stone protein; sCD25: CD25 soluble; IL6: Interleuquina 6; IL8: Interleuquina 8; LBP: Proteína fijadora de lipopolisacáridos

En lo que se refiere a las características microbiológicas de nuestra población, vamos a resumir los principales hallazgos y compararlos con trabajos similares. La incidencia de complicaciones infecciosas en nuestra cohorte fue de 51,8% de los episodios, similar a la reportada en estudios previos (143). Los

ensayos con mayor tamaño de población son los que presentan una incidencia de infección mucho menor, lo que los diferencia de nuestro estudio (86), quizás debido a diferencias en la selección de los pacientes y en los criterios de inclusión. Al igual que en nuestro trabajo la incidencia de episodios de infección está entre el 40-60% en varios estudios similares que evalúan utilidad de diferentes biomarcadores (145,151–153).

En nuestro estudio los episodios de bacteriemia no fueron muy numerosos, únicamente en un 14% de los episodios se consiguió aislamiento en el hemocultivo, lo que nos diferencia de otros trabajos, como el de Baraka y cols. (151) con una incidencia del 30%. Sin embargo, en el estudio de Koh y cols. (153) obtuvieron una incidencia ligeramente superior (19%) pero más cercana a la obtenida en el nuestro.

Con respecto al foco de infección, obtuvimos un predominio del foco urinario (32%), seguido del foco respiratorio (27%), y con un número de aislamientos de BGN muy superior.

Muchos ensayos engloban los episodios como de infección localizada, sin aclarar el origen de ésta; no obstante, en el estudio de Ebihara y cols. (152) hacen referencia al foco respiratorio como mayoritario, con episodios de neumonía localizados, a diferencia de nuestro estudio, donde el foco urinario fue el principal.

Hay trabajos donde se refieren a la naturaleza de los microorganismos causantes de la infección (151), con un ligero predominio de los BGN, pero no muy marcado frente a cocos, principalmente del género *Staphylococos*. Esta característica sí difiere considerablemente con nuestro trabajo, donde las infecciones por BGN representaron la mayoría de los episodios infecciosos.

## 6.2 UTILIDAD DE LOS BIOMARCADORES PARA EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN

El empleo de los biomarcadores séricos se ha establecido como una herramienta de utilidad en la práctica clínica, ayudando a predecir precozmente el diagnóstico de procesos infecciosos (154).

En este campo, la PCT se ha colocado en una posición preferente como biomarcador de infección, fundamentalmente por su mayor especificidad, junto

con una elevada sensibilidad, frente a los biomarcadores previos, como la PCR (155).

La utilidad de PCT se ha visto refrendada por múltiples estudios, fundamentalmente en el ámbito del enfermo séptico (156), en caso de pacientes que ingresan desde el servicio de Urgencias, así como para el diagnóstico de infecciones respiratorias (157) y urinarias (158). Además, se ha confirmado ampliamente su utilidad en el paciente pediátrico, donde ha mejorado considerablemente a los marcadores previos para el diagnóstico de infección bacteriana (159). Su empleo en el paciente neutropénico también se ha documentado ampliamente con estudios que avalan su utilidad a la hora de clasificar los episodios febriles de estos pacientes, en alto o bajo riesgo (63,86).

No obstante, existen múltiples estudios en busca de alternativas que mejoren su rendimiento (160), ya que a pesar de sus ventajas, presenta ciertas limitaciones, generalizadas a todos los biomarcadores infecciosos. Es en esta búsqueda donde han surgido como candidatos tanto PSP (161) como sCD25 (140,162). De hecho, en un reciente estudio de nuestro grupo, tanto PSP como sCD25 mostraron un rendimiento similar, incluso mejor a PCT, para el diagnóstico de infección/sepsis al ingreso del paciente por el servicio de Urgencias (163).

#### **6.2.1. Rendimiento diagnóstico de los biomarcadores para la detección de infección.**

No hay estudios que documenten la utilidad de PSP y sCD25 en el paciente neutropénico, de ahí que propusimos su estudio, a la vez que comparamos los resultados obtenidos con los previos existentes de PCT y PCR.

Así pues, analizando las diferencias de concentración de los biomarcadores entre el grupo de FOD frente al grupo de infección, las concentraciones de los biomarcadores fueron considerablemente mayores en el grupo de pacientes que presentaron infección, siendo estas diferencias significativas para todos los biomarcadores.

Estas diferencias son independientes de la forma a la que se ha llegado al diagnóstico de infección, ya sea por pruebas microbiológicas o mediante datos

clínicos/radiológicos, lo que nos descarta el posible sesgo existente en la clasificación de los pacientes.

Si nos remitimos al AUC ROC de cada uno de los biomarcadores, todos han presentado diferencias estadísticamente significativas para el diagnóstico de infección. PSP (0,750) y sCD25 (0,729) presentan un rendimiento similar a PCR (0,760), aunque inferior a PCT, que es el biomarcador que presenta mayor AUC ROC (0,901) para el diagnóstico de infección. El rendimiento de PSP y sCD25, a pesar de ser notable, no ha sido tan prometedor como esperábamos, lejos de las AUC ROC que obtuvimos en el estudio previo para el diagnóstico de sepsis en Urgencias (163).

Si comparamos nuestros resultados para el diagnóstico de infección de los biomarcadores con un reciente metanálisis de Wu y cols. (150) donde analizaron el rendimiento de 3 biomarcadores (PCT, IL-6 y PCR) en episodios de neutropenia febril, encontramos resultados similares. En su revisión, repasaron hasta un total de 28 estudios diferentes con datos relevantes sobre el empleo de estos biomarcadores en alrededor de 3.000 pacientes con NF, con resultados muy parecidos a los obtenidos en nuestro estudio.

Así, PCT resultó ser el biomarcador con mejor rendimiento con un AUC ROC media de 0,87 (0,84-0,92), muy similar al obtenido en nuestro ensayo. Por su parte, PCR presentó un rendimiento también similar al obtenido por nuestro estudio [0,73 (IC 95%: 0,69-0,77)] e IL-6 un rendimiento de 0,76. Estos datos se pueden extrapolar a nuestro trabajo, donde PCT también es el biomarcador con mayor rendimiento para el diagnóstico de infección, y los nuevos biomarcadores, tanto PSP como sCD25, presentan un AUC ROC similar al de PCR e IL-6.

A pesar de ello, hay que resaltar que estas diferencias con PCT, tanto en el caso de PSP como de sCD25, presentaron significación estadística, al igual que frente a PCR. Sin embargo, es necesario profundizar en el estudio de la utilidad que estos nuevos biomarcadores pueden desempeñar en el manejo de estos pacientes. El rendimiento obtenido por estos biomarcadores está al nivel de PCR, que sigue en uso en todas las guías de manejo de estos pacientes como biomarcador de infección.

Además, si hacemos una comparativa con otros biomarcadores emergentes en población neutropénica, los rendimientos obtenidos son muy

similares. En el trabajo de Garcia de Guadiana y cols. (145), LBP presentó un AUC ROC ligeramente superior (0,82), más cercano al valor de PCT. Sin embargo, este mismo biomarcador, en otro estudio en población pediátrica, mostró un rendimiento bastante inferior (164). Por otro lado, en un estudio diferente en población pediátrica con adrenomodulina (165), la aportación del biomarcador resultó estéril en comparación con PCT y PCR.

Diferentes estudios con presepsina han mostrado resultados discordantes. Así, mientras hay estudios donde presepsina mejora incluso a PCT, tanto en población pediátrica, con un AUC ROC de 0,95 (151), como en población adulta en el estudio de Koh y cols. (153), hay otros estudios en población adulta donde no se confirman estos resultados (152), con un rendimiento muy inferior a PCT, y sin diferencias significativas entre el grupo con infección frente al que no. Un hallazgo común en los diferentes estudios con presepsina es que incluyen únicamente pacientes hematológicos, a diferencia de nuestro estudio.

### **6.2.2. Comparación de la utilidad diagnóstica para la detección de infección.**

Una característica de los biomarcadores necesaria para el manejo de estos pacientes es la capacidad de predecir y descartar posibles complicaciones infecciosas con seguridad. Para ello, hemos establecido unos puntos de corte óptimos para cada uno de los biomarcadores en base al índice de Youden, que nos optimiza sensibilidad y especificidad del biomarcador.

Dentro de las propiedades de los biomarcadores en este *cut-off* óptimo destaca el elevado VPN que presentan los nuevos biomarcadores, al nivel de PCT, y superior al que presenta PCR. sCD25 ha sido el biomarcador que ha presentado mayor VPN (76,3%), mientras que PSP también presenta un valor elevado (72,7%); por su parte PCT presentó un valor de 76,1%. Esta característica es consecuencia de la elevada sensibilidad que presentan tanto PSP (79,66%) como fundamentalmente sCD25 (84,75%), superior tanto a PCT (72,88%) como a PCR (62,71%) en la detección de infección.

Además, destaca la elevada especificidad (92,73%), y como consecuencia el VPP (91,5%), que presenta PCT. Esta característica que presenta PCT, en contraste

con los nuevos biomarcadores, donde prevalece la sensibilidad del biomarcador, nos permitiría hacer una combinación de PCT con cualquiera de los dos nuevos biomarcadores, tanto con PSP como con sCD25, ya que su combinación teórica nos permitiría obtener un diagnóstico más certero.

No hay trabajos que hayan investigado el rendimiento de PSP y sCD25 para el diagnóstico de infección en población con pacientes neutropénicos tras QT, lo que nos dificulta hacer comparaciones para evaluar nuestros resultados. No obstante, podemos comparar los resultados con una investigación previa de nuestro grupo en un SU para el diagnóstico de infección/sepsis en población adulta con estos biomarcadores (163). En este trabajo, el rendimiento de PSP y sCD25 fue muy notable, tanto para el diagnóstico de infección como de sepsis, de ahí que decidimos ampliar el estudio de los biomarcadores a diferentes situaciones, como el caso de la NF.

Como ya hemos citado, el rendimiento diagnóstico, evaluado mediante las curvas ROC, ha sido inferior en este trabajo frente al estudio de sepsis en Urgencias. Si analizamos las características de los biomarcadores en detalle entre un estudio y otro, también hay pequeñas diferencias, que es importante resaltar. En el estudio para el diagnóstico de sepsis en SUH, la especificidad de los nuevos biomarcadores fue superior a la de este trabajo. Así, en el caso de PSP, la especificidad del biomarcador en el *cut-off* óptimo superó incluso a PCT, siendo su valor muy elevado (95,7%), mientras que sCD25 presentó un valor más modesto (78,3%). Estas diferencias en la especificidad de los biomarcadores han sido el principal contraste, y se puede explicar por las características particulares de la población actual, con una dificultad muy grande de asociar los signos y síntomas clínicos a un proceso infeccioso, y con las complicaciones propias de la enfermedad de base.

Debido a la importancia que tiene para el correcto manejo de estos pacientes una clasificación certera y precoz de los episodios infecciosos, hemos calculado las propiedades de los biomarcadores exigiendo una sensibilidad mínima del 90%, lo que nos garantiza reducir la presencia de falsos negativos, de modo que no se nos escapen episodios infecciosos en los pacientes por una mala clasificación. Entre las propiedades de los biomarcadores vuelve a destacar el elevado VPN que presentan los nuevos biomarcadores. PSP presentó un VPN de 85,7%, sólo



superado por PCT (87,8%), mientras que sCD25 también mostró un VPN elevado (80%), característica que avala su uso para el cribado de infección en estos pacientes, ya que nos permitiría descartar aquellos pacientes que tienen menos posibilidades de sufrir complicaciones infecciosas, con un manejo más laxo, y alta hospitalaria, sin necesidad de ingreso.

Estos puntos de corte son ligeramente inferiores a los obtenidos por otros autores, o por nuestro propio grupo en otros trabajos (163), al igual que los que sugieren los fabricantes; sin embargo, no hay una diferencia estadísticamente significativa.

Por último, para completar el estudio de la utilidad de los biomarcadores para el diagnóstico de infección, hemos realizado el análisis de regresión, incluyendo todos los biomarcadores, según su punto de corte óptimo. En el análisis univariante todos los biomarcadores presentaron significación estadística. Sin embargo, a la hora de realizar el análisis multivariante, sólo PCT resultó predictor independiente.

Por lo tanto, como uno de los objetivos que nos propusimos con la tesis era evaluar la utilidad que los biomarcadores pueden tener en este tipo de pacientes para el diagnóstico de infección, podemos concluir que tanto PSP como sCD25 son de utilidad para el diagnóstico de infección en este tipo de pacientes. Aunque no hemos obtenido los resultados tan notables de estudios previos en otro tipo de población (163), nos permiten diferenciar los procesos infecciosos de los que no lo son, con diferencias estadísticamente significativas, tanto para PSP como sCD25. Además, presentan un rendimiento diagnóstico notable, similar al de la PCR, aunque ligeramente inferior al de PCT. Sin embargo debido al elevado VPN que presentan, fundamentalmente PSP, los hace candidatos para complementar a PCT ya que mejoran el rendimiento que aporta PCR.

### 6.3 UTILIDAD PRONÓSTICA DE LOS BIOMARCADORES PARA PREDECIR COMPLICACIONES.

Uno de los mayores retos en el manejo del paciente neutropénico es la dificultad de predecir complicaciones futuras ante una serie de signos y síntomas inespecíficos y que no facilitan su clasificación. Por un lado, están aquellos cuya

situación predispone a probables complicaciones, incluso desarrollo de infecciones, con la necesidad de un ingreso y seguimiento hospitalario, terapia antibiótica intravenosa y con tratamientos de última línea; por otro lado, tenemos aquellos que se podrían estratificar como de bajo riesgo, o con una menor predisposición a estas complicaciones, y candidatos, por tanto, a un seguimiento más laxo, con manejo ambulatorio, sin necesidad de un ingreso.

Para abordar este reto, han surgido diversas herramientas. La principal ahora mismo es el empleo de escalas clínicas, principalmente el *score* MASCC (41), que con diferencia es la que está más ampliamente implantada y validada, con múltiples estudios que avalan su uso (13). Además cuenta con el soporte de las principales sociedades oncológicas, tanto americana como europea (14).

No obstante, ya han surgido serias críticas a su uso, como por ejemplo una sobreprotección en la clasificación de los pacientes, lo que conlleva mayores ingresos hospitalarios y tratamientos más agresivos, lo que puede suponer contraindicaciones en el manejo de estos pacientes (166).

Fruto de estas críticas al MASCC se han propuesto diversas alternativas, o al menos la necesidad de modificaciones que mejoren sus prestaciones. En este contexto es donde encuadramos el estudio FINITE (53), que propone otra escala diferente, la escala CISNE, con diferencias sustanciales a la escala anterior, pero con un mismo fin, que es la clasificación más certera posible de pacientes de bajo riesgo, donde el manejo ambulatorio no supondría un riesgo para el paciente, sino una mejora de sus condiciones. Dentro de las ventajas que defienden los autores, destaca la mayor seguridad en la clasificación de los episodios de bajo riesgo y mayor utilidad para el clínico a la hora de estratificar los pacientes cuya situación clínica no está claramente establecida (52). Existe cierta controversia en los resultados obtenidos de una escala frente a la otra, con críticas recíprocas de unos autores a los otros, tanto a la hora de clasificar los pacientes, como en los criterios establecidos, y, por supuesto, en lo que se refiere a la utilidad y el rendimiento de cada una de las escalas. Ya hay estudios que comparan ambas escalas, y que parecen decantarse por la escala CISNE frente a la escala MASCC (44).

Otra de las alternativas propuestas, ya establecida por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) en sus últimas guías (167), y en la que se basa el fundamento de esta tesis, es la introducción de los biomarcadores séricos

en el manejo de estos pacientes, ya no sólo por su utilidad para el diagnóstico de infección, con resultados que pueden ser más rápidos y precisos que los cultivos microbiológicos, sino también como herramienta para mejorar la escala MASCC en la prevención de eventos adversos (168). Incluso recomiendan, a pesar de la necesidad de más estudios en profundidad, el empleo de los biomarcadores, principalmente PCT, para el establecimiento de la terapia antibiótica en estos pacientes, por la necesidad de instaurar el tratamiento antibiótico en la primera hora tras el ingreso y por la buena respuesta de PCT en el diagnóstico de infección, principalmente en presencia de bacteriemia (169).

### **6.3.1. Utilidad predictora de los biomarcadores para eventos primarios.**

Los resultados de nuestro estudio vienen a corroborar estas sugerencias o vías de estudio de la ASCO. Por un lado, todos los biomarcadores han mostrado su utilidad para predecir complicaciones en estos pacientes, encontrándose diferencias significativas entre el grupo que presentó eventos adversos del que no.

Además, si entramos a evaluar la utilidad de cada uno de los biomarcadores y compararlos con la propia escala mediante el empleo de curvas ROC encontramos que alguno de ellos está al nivel de la escala o incluso la mejora. Nos resulta destacable que el rendimiento de un biomarcador como PCT (0,861) haya salido mayor para predecir complicaciones establecidas como primarias en la escala MASCC (0,818) que la propia escala en sí. También destaca el rendimiento de uno de los nuevos biomarcadores, PSP (0,784), equiparándose a la propia escala MASCC, por lo que es un resultado muy prometedor. Por su parte, sCD25 y PCR han presentado AUC ROC inferiores, aunque con significación estadística; así, sCD25 presenta un AUC ROC de 0,672, mientras que PCR mostró un rendimiento prácticamente idéntico (0,685).

Hay que resaltar la importancia del dato obtenido, es decir, que haya biomarcadores al nivel de la propia escala MASCC o incluso que la superen, ya que estamos hablando de que los biomarcadores puedan mejorar una herramienta tan ampliamente estudiada y contrastada como la escala MASCC para el manejo del paciente neutropénico.

Por supuesto, no se pueden extraer conclusiones a gran escala de un estudio reducido a un único centro hospitalario, y con una población limitada, pero puede ser un punto de partida para estudios futuros.

Debido al hallazgo de estos resultados, y también en concordancia con las sugerencias de la guía ASCO, hicimos combinaciones de los biomarcadores con mejor rendimiento (PCT y PSP) con la escala MASCC, para determinar si la combinación de la escala con el biomarcador aportaba ventajas para el manejo de los pacientes. El rendimiento obtenido, tanto con uno como con otro biomarcador, no suponía una diferencia significativa frente al biomarcador en solitario (MASCC+PCT: 0,843; MASCC+PSP: 0,823).

Los resultados obtenidos para el *score MASCC* en nuestro estudio son similares a estudios previos. Así, por ejemplo, en el estudio de Coyne y cols. (44), y también en el de Hui y cols. (38), la escala MASCC presenta un valor predictivo negativo cercano al 90%, ligeramente inferior al obtenido en nuestro estudio (92,9%).

Existen pocos estudios que hayan estudiado el valor pronóstico de los biomarcadores para predecir complicaciones en el paciente neutropénico, con la dificultad adicional de diferencias en la forma de definir los eventos a valorar. En común estos estudios tienen a PCT como biomarcador de referencia, sólo o combinado con otros (170–173).

En estos estudios ha habido diferencias importantes en los resultados. Así, mientras en el estudio de Uys y cols.(170) ningún biomarcador presentó utilidad para predecir complicaciones, en el estudio de Michel y cols.(173) en pacientes oncohematológicos, PCT mostró un AUC ROC considerable (0,916), superior a otros biomarcadores testados [IL8 (0,808) y PCR (0,716)] y ligeramente superior al obtenido en nuestro estudio (0,861), con un punto de corte similar al nuestro.

No hemos encontrado ningún estudio donde se hayan valorado los nuevos biomarcadores PSP y sCD25, por lo que no podemos comparar los resultados obtenidos en nuestra investigación; sin embargo, hay datos a destacar, principalmente de PSP. Así, destaca la elevada especificidad que presentan los nuevos biomarcadores, principalmente PSP (95,65%), lo que lo convierte en el biomarcador que presenta mayor VPP (73,3%). Esta característica de PSP podría

ser de mucha utilidad al complementar a PCT, para su uso combinado, ya que mejora la especificidad (85,87%) y el VPP (56,7%) de ésta. Sin embargo, contrasta la baja sensibilidad que presenta PSP (50%), frente a la que presenta PCT (77,3%). A pesar de ello, el VPN que presenta PSP es aceptable (88,9%), aunque por debajo del de PCT (94%) y la escala MASCC (92,9%).

Por su parte, sCD25 presenta una especificidad notable (88,04%); sin embargo, al igual que PSP, presenta una sensibilidad muy pobre (45,4%), por lo que su VPN (87,1%) es inferior al que presentan los otros biomarcadores, así como el de la escala MASCC.

Estas características de los biomarcadores para el pronóstico de complicaciones o eventos adversos, se han calculado para el punto de corte óptimo establecido mediante el empleo del índice de Youden. Estos puntos de corte establecidos para la predicción de eventos adversos difieren de los establecidos en el punto anterior para el diagnóstico de infección, y se tratan de puntos de corte mucho más elevados, tanto para los biomarcadores clásicos como para PSP y sCD25. Estos *cut-off* difieren de los establecidos en el estudio previo de nuestro grupo (163). Parece claro que para optimizar el valor pronóstico de los biomarcadores hay que mejorar la especificidad que estos presentan, pero sin que sea a costa de empeorar su sensibilidad.

Como ya hemos comentado en el diagnóstico de infección, en el manejo de estos pacientes es fundamental poder descartar con seguridad que el paciente no se va a ver expuesto a complicaciones por una errónea clasificación. De ahí la importancia que tiene que los biomarcadores tengan un VPN elevado, y por eso calculamos los puntos de corte asegurándonos una sensibilidad mínima del 90%, que nos va a aportar mayor seguridad a la hora de descartar pacientes como de bajo riesgo. Analizando los resultados obtenidos, destacamos que otra vez PSP (95,8%) y PCT (96,2%) parecen estar por encima de los otros biomarcadores, y muestran un VPN mayor que PCR (92,3%) y sCD25 (86,7%).

Otro dato a destacar es que, cuando realizamos el análisis de regresión lineal multivariante, hay 3 variables que se han comportado como predictores independientes para la predicción de eventos adversos: la escala MASCC, y los niveles de PCT y PSP por encima del punto de corte óptimo. Es por ello que resaltamos la utilidad que puede presentar PSP para el pronóstico de

complicaciones en estos pacientes, al igual que el valor que tiene PCT, superando incluso a la propia escala MASCC.

### **6.3.2. Utilidad predictora de los biomarcadores para bacteriemia.**

Como ya hemos dicho previamente, un aspecto importante para el manejo de estos pacientes, y donde los biomarcadores deben ayudar, es en su correcta clasificación, para que aquellos pacientes que se cataloguen como de bajo riesgo no estén predispuestos a sufrir complicaciones. Dentro de estas complicaciones podríamos incluir la bacteriemia, junto a las vistas previamente en el punto anterior. Una bacteriemia en un paciente neutropénico es una situación que necesita ingreso hospitalario, probablemente aislamiento, y terapia antibiótica de primera línea, por lo que es fundamental una correcta clasificación de los pacientes.

A la hora de valorar la presencia de bacteriemia como complicación secundaria en estos pacientes, el empleo de los biomarcadores ha sido mucho más estudiado, ya sea en este tipo de población (29,48,86), como, sobre todo, en Urgencias (66,142,150) y UCI, para el diagnóstico de sepsis o shock séptico. También existen estudios que ya han valorado la capacidad predictiva de bacteriemia de la escala MASCC (147).

Las diferencias en las concentraciones de los biomarcadores según la presencia de bacteriemia son estadísticamente significativas para todos, con niveles más elevados en el grupo de pacientes que presentaron episodios de bacteriemia.

Analizando el rendimiento individual de los biomarcadores y de la escala MASCC mediante el empleo de las curvas ROC, PCT se mostró como el marcador con mejor rendimiento, aunque sin diferencias estadísticas con los nuevos biomarcadores, con un AUC ROC de 0,850, superior al obtenido por otros autores en una población similar (86,147). También mejoró los resultados frente a anteriores publicaciones de nuestro grupo de investigación (174).

Por parte de los nuevos biomarcadores, tanto PSP como sCD25 mostraron significación estadística, mejorando tanto a la escala MASCC como a PCR, con un AUC ROC de 0,752 y 0,739, respectivamente.

Al igual que sucedió en el caso de predicción de eventos adversos, la combinación de la escala MASCC con los biomarcadores que presentaron mayor rendimiento, PCT, PSP y sCD25, no mejora al biomarcador en solitario, con un rendimiento prácticamente idéntico.

PSP vuelve a presentarse como una alternativa de peso frente a PCR para poder complementar los resultados de PCT como ayuda al diagnóstico de complicaciones. PSP ha presentado un VPN muy cercano al de PCT (93,3%), con elevada especificidad (71,43%) y superando la sensibilidad que presenta PCR (68,75%). El punto de corte óptimo se asemeja al que obtuvimos para el diagnóstico de infección, y más cercano al que recomendaba el fabricante.

Además, para el diagnóstico de bacteriemia, sCD25 mostró ser el biomarcador con mayor sensibilidad (93,75%), lo que conlleva que presente utilidad como VPN, al ser el biomarcador con un valor más elevado (97,8%). Sin embargo, la especificidad que ha presentado es menor de la que presenta PSP, de ahí que el rendimiento sea ligeramente inferior, aunque todavía bastante superior al rendimiento que presenta PCR (AUC ROC: 0,693).

Si repetimos el cálculo del *cut-off* óptimo para una sensibilidad mínima del 90%, para poder conseguir un diagnóstico más certero y que nos permita clasificar con seguridad a los pacientes, los nuevos biomarcadores presentan un VPN similar al de PCT, y por encima del que presentó PCR. Así, PCT presentó el VPN mayor (98,4%), aunque PSP (97,7%) y sCD25 (97,8%) no presentaron diferencias. PCR vuelve a verse superada en comparación con los otros biomarcadores, con un VPN ligeramente inferior (92,3%). Los puntos de corte para esta sensibilidad mínima son similares a los obtenidos previamente.

No hay estudios previos en pacientes oncológicos para poder comparar resultados; sin embargo, el rendimiento de los nuevos biomarcadores fue inferior al obtenido por nuestro grupo de investigación en otra población con pacientes que ingresaron por Urgencias con sospecha de infección/sepsis (163), donde el AUC ROC obtenido, principalmente para PSP, fue superior.

Si estudiamos los datos del análisis de regresión, al igual que sucedió en el caso del diagnóstico de infección, comprobamos como en el análisis univariante todos los biomarcadores, al igual que la escala MASCC, presentaron significación

estadística. Sin embargo, estos resultados no se ven corroborados en el análisis multivariante, donde PCT resultó ser el único biomarcador predictor independiente de bacteriemia.

Por lo tanto, a modo de conclusión, tanto sCD25 como principalmente PSP, mejoran la utilidad que puede tener PCR y la escala MASCC para la detección de bacteriemia, aunque no mejoran a PCT.

#### 6.4. COMPARATIVA DE LOS BIOMARCADORES.

A continuación, a modo de resumen, analizaremos uno a uno las prestaciones de cada uno de los biomarcadores y haremos una comparativa de las cualidades de cada uno de ellos:

- **PCT:** Es sin duda el biomarcador que ha sido más estudiado y que parece presentar mejor rendimiento. Presenta diferencias estadísticamente significativas tanto para el diagnóstico de infección, como para predecir eventos adversos y los episodios de bacteriemia. Presenta un rendimiento excepcional (0,901) para el diagnóstico de infección, superior al resto de biomarcadores, al igual que también presenta un rendimiento muy elevado para la predicción de eventos adversos (0,861) y bacteriemia (0,850). Además resultó ser el único predictor independiente en el análisis multivariante para el diagnóstico de infección y de bacteriemia. Un dato importante a destacar de este trabajo es el rendimiento que PCT ha presentado para la predicción de eventos adversos superando a la propia escala MASCC.

- **PSP:** Ha mostrado unas propiedades notables para su inclusión como biomarcador de infección en el estudio de estos pacientes. No existía bibliografía que nos sirviera de punto de partida de su comportamiento en el paciente con NF, de ahí que postulamos su estudio, en base al buen rendimiento obtenido por nuestro grupo de investigación en el paciente séptico. Ha mostrado



su utilidad, tanto para el diagnóstico de infección y bacteriemia, como para la predicción de complicaciones. Su rendimiento ha sido inferior a PCT, sobre todo en el diagnóstico de infección (0,750); sin embargo, para la predicción de eventos adversos ha mostrado un rendimiento prácticamente idéntico al de la propia escala MASCC (0,782), y junto a ésta y PCT ha resultado predictor independiente en el análisis multivariante. También ha mostrado su utilidad para la predicción de bacteriemia (0,752), situándose tras PCT. Además, es útil para la correcta clasificación de los pacientes, descartando aquellos de bajo riesgo para el desarrollo de complicaciones, en base a una elevada especificidad (95,65%). En la comparación con PCR, mejora considerablemente al marcador clásico, con mejores prestaciones fundamentalmente para la predicción de complicaciones futuras y valor pronóstico. A su vez, está al nivel de la propia escala MASCC, y la mejora para la predicción de bacteriemia.

- **sCD25:** Era el segundo biomarcador a evaluar en nuestro estudio en este tipo de población. Al igual que PSP, ha mostrado su utilidad, presentando diferencias estadísticamente significativas tanto para el diagnóstico de infección, como para la predicción de complicaciones. Sin embargo, su rendimiento ha sido inferior a PSP, fundamentalmente en el valor pronóstico de eventos adversos (0,672), alejado del que presenta la escala MASCC. A pesar de ello, debido al elevado VPN (97,8%) que presenta, fruto de una sensibilidad elevada para la predicción de bacteriemia, no hay que descartar su utilidad en el paciente con NF, mejorando a la PCR en alguna de sus propiedades.

- **PCR:** Ha mostrado ser el biomarcador menos rentable en el estudio del paciente neutropénico, a pesar de presentar diferencias estadísticamente significativas, tanto para el diagnóstico como para el valor pronóstico. Para el diagnóstico de infección presentó un

rendimiento similar a PSP y sCD25 (0,760), inferior al de PCT. Sin embargo, su utilidad para la predicción de complicaciones en este tipo de pacientes ha resultado ser inferior a PSP. Así, su rendimiento está lejos de la escala MASCC (0,685) para la predicción de eventos adversos, y en el caso de la predicción de bacteriemia (0,693) también se ve superada por los otros biomarcadores y la propia escala MASCC.

#### 6.5 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Dentro de las limitaciones a destacar de nuestro estudio se encuentran las que a continuación pasamos a enumerar:

1. Se trata de un estudio llevado a cabo en un único centro hospitalario, a diferencia de los diseños de los ensayos de investigación MASCC y FINITE para evaluar las escalas clínicas.
2. Al tratarse de un estudio unicéntrico la selección de los pacientes puede verse afectada por criterios clínicos en base a los protocolos hospitalarios.
3. No se realizó una estimación previa del tamaño muestral necesario, debido a dos razones: por un lado la disponibilidad limitada de reactivos para la medición de PSP y sCD25, no pudiéndose incluir un número mayor de pacientes; y por otro lado, al tratarse de una población tan restringida, con unos criterios de selección muy estrechos, la dificultad de poder incluir episodios en el estudio en un tiempo asumible.
4. El diagnóstico de infección solo pudo ser realizado en base a criterios clínicos en aquellos pacientes en los que no se disponía de evidencia microbiológica y/o radiológica. Esto puede suponer un sesgo en la clasificación de los pacientes, aunque fue realizada por dos especialistas. Sin embargo, consideramos que esta metodología es válida ya que ha sido previamente utilizada en estudios con metodología similar. Además, se confirmó la correcta clasificación de los episodios al no existir diferencias entre el

grupo de pacientes donde la infección fue documentada microbiológicamente de donde ésta fue documentada en base a criterios clínicos.

5. La baja incidencia de episodios de bacteriemia que obtuvimos, con únicamente 16 episodios (14%), nos obligaría a ampliar la población para sacar conclusiones de mayor peso.



## **7. CONCLUSIONES**



## CAPÍTULO VII. CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos, presentamos las siguientes conclusiones:

1. PSP y sCD25 presentan un rendimiento notable para el diagnóstico de infección en pacientes oncológicos/oncohematológicos con NF post-quimioterapia.
2. PCT es el biomarcador que ha mostrado mejor rendimiento en el diagnóstico de infección, mientras que PSP, sCD25 y PCR presentan valores inferiores de AUC ROC similares entre sí.
3. A la hora de estratificar el riesgo de complicaciones, tanto PCT como PSP han presentado un rendimiento notable para la predicción de eventos adversos, incluida la bacteriemia. Es por ello que la medida al ingreso de estos biomarcadores puede emplearse como herramienta para una adecuada clasificación de los pacientes en alto/bajo riesgo de sufrir complicaciones.
4. El rendimiento de PCR y sCD25 es inferior al de la escala MASCC para la predicción de eventos adversos. Sin embargo, el rendimiento mostrado por PSP es similar al de ésta, y en el caso de PCT su AUC ROC es incluso superior. Además, tanto PSP como PCT, predicen mejor que la escala MASCC el riesgo de bacteriemia en estos pacientes.





## **8. BIBLIOGRAFÍA**



## CAPÍTULO VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359-386.
2. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer*. 2004 Jan 15;100(2):228–37.
3. Galmarini D, Galmarini CM, Galmarini FC. Cancer chemotherapy: A critical analysis of its 60 years of history. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012 Nov;84(2):181–99.
4. DeVita VT, Chu E. A History of cancer chemotherapy. *Cancer Res*. 2008 Nov 1;68(21):8643–53.
5. Oliver C, Guillermo C, Martínez P, Díaz L. Comparison between CHOP-like and R-CHOP in diffuse large B cell and follicular lymphoma. *Rev Med Chil*. 2013 Jul;141(7):844–52.
6. Morrison WB. Cancer chemotherapy: an annotated history. *J Vet Intern Med*. 2010 Dec;24(6):1249–62.
7. Ribatti D. The contribution of Gianni Bonadonna to the history of chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007 Aug;60(3):309–12.
8. Hajdu SI, Vadmal M. A note from history: Landmarks in history of cancer, Part 6. *Cancer*. 2013 Dec 1;119(23):4058–82.
9. Hajdu SI, Vadmal M, Tang P. A note from history: Landmarks in history of cancer, part 7: Landmarks in History of Cancer, Part 7. *Cancer*. 2015 Aug 1;121(15):2480–513.

10. Parish CR. Cancer immunotherapy: the past, the present and the future. *Immunol Cell Biol.* 2003 Apr;81(2):106–13.
11. Levy R. A brief personal history of cancer immunotherapy at Stanford: if these walls could talk.... *Immunol Res.* 2014 May;58(2–3):277–81.
12. Knight T, Ahn S, Rice TW, Cooksley T. Acute oncology care: A narrative review of the acute management of neutropenic sepsis and immune-related toxicities of checkpoint inhibitors. *Eur J Intern Med.* 2017 Nov;45:59–65.
13. Klastersky J, Awada A, Paesmans M, Aoun M. Febrile neutropenia: a critical review of the initial management. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011 Jun;78(3):185–94.
14. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(suppl\_5):v111–8.
15. Culakova E, Thota R, Poniewierski MS, Kuderer NM, Wogu AF, Dale DC, et al. Patterns of chemotherapy-associated toxicity and supportive care in US oncology practice: a nationwide prospective cohort study. *Cancer Med.* 2014 Apr;3(2):434–44.
16. Weycker D, Li X, Edelsberg J, Barron R, Kartashov A, Xu H, et al. Risk and consequences of chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients with metastatic solid tumors. *J Oncol Pract.* 2015 Jan;11(1):47–54.
17. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer.* 2006 May 15;106(10):2258–66.
18. Kawatkar AA, Farias AJ, Chao C, Chen W, Barron R, Vogl FD, et al. Hospitalizations, outcomes, and management costs of febrile neutropenia in patients from a managed care population. *Support Care Cancer.* 2017 Sep;25(9):2787–95.

19. Do T, Medhekar R, Bhat R, Chen H, Niravath P, Trivedi MV. The risk of febrile neutropenia and need for G-CSF primary prophylaxis with the docetaxel and cyclophosphamide regimen in early-stage breast cancer patients: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Oct;153(3):591–7.
20. Krzyzanowska MK, Walker-Dilks C, Morris AM, Gupta R, Halligan R, Kouroukis CT, et al. Approach to evaluation of fever in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy: A systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2016 Dec;51:35–45.
21. Chan A, Lee CP, Chiang J, Ng R. Breakthrough febrile neutropenia and associated complications among elderly cancer patients receiving myelosuppressive chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *Support Care Cancer.* 2013 Aug;21(8):2137–43.
22. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2015 Oct;33(28):3199–212.
23. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2002 Mar 15;34(6):730–51.
24. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2011 Feb 15;52(4):e56–93.
25. Aguado JM, Cruz JJ, Virizuela JA, Aguilar M, Carmona A, Cassinello J, et al. Manejo de la infección y la neutropenia febril en el paciente con cáncer sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017 Aug-Sept;35(7):451–460.

26. García-Lozano T, Pascual Plá FJ, Ruiz Roque M, Aznar Oroval E. Analysis of the diagnostic efficacy of blood cultures in cancer patients. *Rev Calid Asist.* 2013 Jun;28(3):193–4.
27. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2003 May 1;36(9):1103–10.
28. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2005 Apr 1;40 Suppl 4:S240-245.
29. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2007 Nov;30 Suppl 1:S51-59.
30. Carratalá J, Fernández-Sevilla A, Tubau F, Callis M, Gudiol F. Emergence of quinolone-resistant *Escherichia coli* bacteremia in neutropenic patients with cancer who have received prophylactic norfloxacin. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1995 Mar;20(3):557-560; discussion 561-563.
31. Bow EJ. Fluoroquinolones, antimicrobial resistance and neutropenic cancer patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2011 Dec;24(6):545–53.
32. Tamura K. Clinical guidelines for the management of neutropenic patients with unexplained fever in Japan: validation by the Japan Febrile Neutropenia Study Group. *Int J Antimicrob Agents.* 2005 Dec;26 Suppl 2:S123-127; discussion S133-140.
33. Feld R. Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents.* 2008 Nov;32:S30–3.
34. Innes HE, Smith DB, O'Reilly SM, Clark PI, Kelly V, Marshall E. Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous

- antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer: a prospective randomised controlled single centre study. *Br J Cancer*. 2003 Jul 7;89(1):43–9.
35. Talcott JA. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia: clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med*. 1988 Dec 1;148(12):2561.
36. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1992 Feb;10(2):316–22.
37. Talcott JA, Yeap BY, Clark JA, Siegel RD, Loggers ET, Lu C, et al. Safety of early discharge for low-risk patients with febrile neutropenia: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Oct 20;29(30):3977–83.
38. Hui EP, Leung LKS, Poon TCW, Mo F, Chan VTC, Ma ATW, 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 Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2011 Oct;19(10):1625–35.
39. Elting LS, Lu C, Escalante CP, Giordano SH, Trent JC, Cooksley C, et al. Outcomes and cost of outpatient or inpatient management of 712 patients with febrile neutropenia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Feb 1;26(4):606–11.
40. Paesmans M. Risk factors assessment in febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents*. 2000 Oct;16(2):107–11.
41. 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 cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2000 Aug;18(16):3038–51.
42. Park Y, Kim DS, Park SJ, Seo HY, Lee SR, Sung HJ, et al. The suggestion of a risk stratification system for febrile neutropenia in patients with hematologic disease. *Leuk Res*. 2010 Mar;34(3):294–300.
43. 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 Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2004 Aug;12(8):555–60.
44. Coyne CJ, Le V, Brennan JJ, Castillo EM, Shatsky RA, Ferran K, et al. Application of the MASCC and CISNE risk-stratification scores to identify low-risk febrile neutropenic patients in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2017 Jun;69(6):755–764.
45. Cervetti L, Vallard A, Le Moulec S, Espenel S, Falk AT, Ben Mrad M, et al. Prognosis prediction of febrile neutropenia by MASCC score: A retrospective study. *Bull Cancer (Paris)*. 2016 Jun;103(6):561–70.
46. Cherif H, Johansson E, Björkholm M, Kalin M. The feasibility of early hospital discharge with oral antimicrobial therapy in low risk patients with febrile neutropenia following chemotherapy for hematologic malignancies. *Haematologica*. 2006 Feb;91(2):215–22.
47. Baskaran ND, Gan GG, Adeeba K. Applying the Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk scoring in predicting outcome of febrile neutropenia patients in a cohort of patients. *Ann Hematol*. 2008 Jul;87(7):563–9.
48. Carmona-Bayonas A, Fonseca PJ, Font C, Martínez-García J, Torrella F, Urrego E, et al. Bacteremia in adult cancer patients with apparently stable



- febrile neutropenia: data from a cohort of 692 consecutive episodes from a single institution. *J Community Support Oncol*. 2014 Sep;12(9):312–20.
49. Pascoe J. Developments in the management of febrile neutropenia. *Br J Cancer*. 2011 Aug 23;105(5):597–8.
50. Ahn S, Lee Y-S, Lim KS, Lee J-L. Adding procalcitonin to the MASCC risk-index score could improve risk stratification of patients with febrile neutropenia. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2013 Aug;21(8):2303–8.
51. Combariza JF, Lombana M, Pino LE, Arango M. C-reactive protein and the MASCC risk index identify high-risk patients with febrile neutropenia and hematologic neoplasms. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2015 Apr;23(4):1009–13.
52. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, Sánchez Cánovas M, Ayala de la Peña F. The time has come for new models in febrile neutropenia: a practical demonstration of the inadequacy of the MASCC score. *Clin Transl Oncol*. 2017 Sep;19(9):1084–90.
53. Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, Antonio M, Font C, Biosca M, et al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 10;33(5):465–71.
54. Carmona-Bayonas A, Gómez J, González-Billalabeitia E, Canteras M, Navarrete A, González ML, et al. Prognostic evaluation of febrile neutropenia in apparently stable adult cancer patients. *Br J Cancer*. 2011 Aug 23;105(5):612–7.
55. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001 Mar;69(3):89–95.

56. Julián-Jiménez A, Candel-González FJ, González del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2014 Mar;32(3):177–90.
57. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care Lond Engl*. 2010;14(1):R15.
58. Urbonas V, Eidukaitė A, Tamulienė I. The predictive value of soluble biomarkers (CD14 subtype, interleukin-2 receptor, human leucocyte antigen-G) and procalcitonin in the detection of bacteremia and sepsis in pediatric oncology patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cytokine*. 2013 Apr;62(1):34–7.
59. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections-hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly*. 2005 Aug 6;135(31–32):451–60.
60. León Gil C, García-Castrillo Riesgo L, Moya Mir M, Artigas Raventós A, Borges Sa M, Candel González FJ, et al. Consensus document (SEMES-SEMICYUC). Recommendations for the initial and multidisciplinary diagnostic management of severe sepsis in the hospital Emergency Departments. *Med Intensiva*. 2007 Oct;31(7):375–87.
61. Lacoma A, Bas A, Tudela P, Giménez M, Mòdol JM, Pérez M, et al. Correlation of inflammatory and cardiovascular biomarkers with pneumonia severity scores. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2014 Mar;32(3):140–6.
62. Lacoma A, Prat C, Ausina V. Relevancia de los marcadores de inflamación en el diagnóstico, pronóstico y nuevas formas de tratamiento de las enfermedades infecciosas. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2010 May;28(5):263–5.
63. Sakr Y, Sponholz C, Tuche F, Brunkhorst F, Reinhart K. The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: review of the literature. *Infection*. 2008 Oct;36(5):396–407.

64. Julián-Jiménez A, Candel-González FJ, González Del Castillo J. Usefulness of inflammation and infection biomarkers in the Emergency Department. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2014 Mar;32(3):177–90.
65. Kindt T., Goldsby R., Osborne G. *Inmunología de Kuby*. Edición: 6. México. McGraw-Hill Interamericana S.L.; 2007.
66. Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol*. 1983;34:141–212.
67. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Struct Lond Engl* 1993. 1999 Feb 15;7(2):169–77.
68. Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? *Crit Care Clin*. 2006 Jul;22(3):503–519.
69. Cernada Badía M, Roqués Serradilla V, Vento Torres M. Interleuquina-6 y diagnóstico de sepsis neonatal: algunas matizaciones. *An Pediatría*. 2010 Aug;73(2):104–5.
70. Tudela P, Lacomá A, Prat C, Mòdol JM, Giménez M, Barallat J, et al. Predicción de bacteriemia en los pacientes con sospecha de infección en urgencias. *Med Clínica*. 2010 Nov;135(15):685–90.
71. Salinas M, Lopez-Garrigos M, Uris J, on behalf of the Pilot Group of the Appropriate Utilization of Laboratory Tests (REDCONLAB) Working Group. Differences in laboratory requesting patterns in emergency department in Spain. *Ann Clin Biochem Int J Biochem Lab Med*. 2013 Jul 1;50(4):353–9.
72. Kleeman CR, Massry SG, Coburn JW. The clinical physiology of calcium homeostasis, parathyroid hormone, and calcitonin. I. *Calif Med*. 1971 Mar;114(3):16–43.

73. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet Lond Engl*. 1993 Feb 27;341(8844):515–8.
74. Prat Aymerich C, Domínguez Benitez J. Procalcitonina y marcadores de infección. *Ed Cont Lab Clín*. 2004;7:38–43.
75. Jeong S, Park Y, Cho Y, Kim H-S. Diagnostic utilities of procalcitonin and C-reactive protein for the prediction of bacteremia determined by blood culture. *Clin Chim Acta*. 2012 Nov;413(21–22):1731–6.
76. Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2000 Apr;28(4):977–83.
77. Chirouze C, Schuhmacher H, Rabaud C, Gil H, Khayat N, Estavoyer J-M, et al. Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2002 Jul 15;35(2):156–61.
78. Kim MH, Lim G, Kang SY, Lee W-I, Suh J-T, Lee HJ. Utility of procalcitonin as an early diagnostic marker of bacteremia in patients with acute fever. *Yonsei Med J*. 2011;52(2):276.
79. Liaudat S, Dayer E, Praz G, Bille J, Troillet N. Usefulness of procalcitonin serum level for the diagnosis of bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2001 Aug;20(8):524–7.
80. Zilahi G, McMahan MA, Pova P, Martin-Loeches I. Duration of antibiotic therapy in the intensive care unit. *J Thorac Dis*. 2016 Dec;8(12):3774–80.
81. Sager R, Kutz A, Mueller B, Schuetz P. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Med*. 2017 Jan 24;15(1):15.

82. Savaş Bozbaş Ş, Er Dedekarginoğlu B, Ulubay G, Haberal M. Role of serum procalcitonin levels in solid-organ transplant patients. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant*. 2016;14(Suppl 3):116–20.
83. Stolz D. Procalcitonin in severe community-acquired pneumonia: some precision medicine ready for prime time. *Chest*. 2016 Oct;150(4):769–71.
84. Robinson JO, Lamoth F, Bally F, Knaup M, Calandra T, Marchetti O. Monitoring procalcitonin in febrile neutropenia: what is its utility for initial diagnosis of infection and reassessment in persistent fever? *PloS One*. 2011;6(4):e18886.
85. Hatzistilianou M, Rekliti A, Athanassiadou F, Catriu D. Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in neutropenic febrile children with acute lymphoblastic leukemia. *Inflamm Res Off J Eur Histamine Res Soc Al*. 2010 May;59(5):339–47.
86. Kim DY, Lee Y-S, Ahn S, Chun YH, Lim KS. The usefulness of procalcitonin and C-reactive protein as early diagnostic markers of bacteremia in cancer patients with febrile neutropenia. *Cancer Res Treat*. 2011 Sep 30;43(3):176–80.
87. Liu X, Wang DF, Fang Y, Ye WF, Liu S, Lou N. Initial procalcitonin level predicts infection and its outcome in patients with non-Hodgkin lymphoma with febrile neutropenia. *Leuk Lymphoma*. 2015 Jan 2;56(1):85–91.
88. Sánchez-Yepes M, Aznar-Oroval E, Lorente-Alegre P, García-Lozano T, Picón-Roig I, Pérez-Ballesteros P, et al. Utilización de procalcitonina y proteína C reactiva como marcadores de infección en la neutropenia febril de pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2014 Aug;32(7):418–23.
89. Abbas N, Bednar I, Mix E, Marie S, Paterson D, Ljungberg A, et al. Up-regulation of the inflammatory cytokines IFN-gamma and IL-12 and down-regulation of IL-4 in cerebral cortex regions of APP(SWE) transgenic mice. *J Neuroimmunol*. 2002 May;126(1–2):50–7.

90. Lin S, Huang Z, Wang M, Weng Z, Zeng D, Zhang Y, et al. Interleukin-6 as an early diagnostic marker for bacterial sepsis in patients with liver cirrhosis. *J Crit Care*. 2015 Aug;30(4):732–8.
91. Chiesa C, Pacifico L, Natale F, Hofer N, Osborn JF, Resch B. Fetal and early neonatal interleukin-6 response. *Cytokine*. 2015 Nov;76(1):1–12.
92. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F, Assumma M, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem*. 2003 Jan;49(1):60–8.
93. Prat C, Sancho JM, Domínguez J, Xicoy B, Giménez M, Ferrà C, 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. *Leuk Lymphoma*. 2008 Jan;49(9):1752–61.
94. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. 1993. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Aug 31;425(3):548–55.
95. Nishio K, Akai Y, Murao Y, Doi N, Ueda S, Tabuse H, et al. Increased plasma concentrations of adrenomedullin correlate with relaxation of vascular tone in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 1997 Jun;25(6):953–7.
96. Lewis LK, Smith MW, Yandle TG, Richards AM, Nicholls MG. Adrenomedullin(1-52) measured in human plasma by radioimmunoassay: plasma concentration, adsorption, and storage. *Clin Chem*. 1998 Mar;44(3):571–7.
97. Herrero Puente P, Fernández García D, Gil Román JJ, Prieto García B, Vazquez Alvarez J, Miguel Fernández D, et al. Estudio piloto de la utilidad de la región medial de la proadrenomedulina (RM-proADM) en la valoración de la disnea de origen respiratorio en urgencias. *Emergencias*. 2012;24:357–65.

98. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clin Chem*. 2005 Oct;51(10):1823–9.
99. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Ruiz Ruiz A, Lopez-Hoyos M, Santibañez M. Hospital mortality prognostication in sepsis using the new biomarkers suPAR and proADM in a single determination on ICU admission. *Intensive Care Med*. 2013 Nov;39(11):1945–52.
100. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth S, Bergmann A, Müller B. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care Lond Engl*. 2005;9(6):R816-824.
101. Kwofie L, Rapoport BL, Fickl H, Meyer PWA, Rheeder P, Hlope H, et al. Evaluation of circulating soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) to predict risk profile, response to antimicrobial therapy, and development of complications in patients with chemotherapy-associated febrile neutropenia: a pilot study. *Ann Hematol*. 2012 Apr;91(4):605–11.
102. Arízaga-Ballesteros V, Alcorta-García MR, Lázaro-Martínez LC, Amézquita-Gómez JM, Alanís-Cajero JM, Villela L, et al. Can sTREM-1 predict septic shock & death in late-onset neonatal sepsis? A pilot study. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2015 Jan;30:27–32.
103. Ravetti CG, Moura AD, Vieira ÉL, Pedroso ÊRP, Teixeira AL. sTREM-1 predicts intensive care unit and 28-day mortality in cancer patients with severe sepsis and septic shock. *J Crit Care*. 2015 Apr;30(2):440.e7-13.
104. Latour-Pérez J, Alcalá-López A, García-García MA, Sánchez-Hernández JF, Abad-Terrado C, Viedma-Contreras JA, et al. [Prognostic value of the sTREM-1 plasma values in patients with sepsis: a cohort study]. *Med Intensiva*. 2010 May;34(4):231–6.
105. Latour-Pérez J, Alcalá-López A, García-García M-Á, Sánchez-Hernández JF, Abad-Terrado C, Viedma-Contreras JA, et al. Diagnostic accuracy of sTREM-

- 1 to identify infection in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Clin Biochem*. 2010 Jun;43(9):720–4.
106. Chenevier-Gobeaux C, Borderie D, Weiss N, Mallet-Coste T, Claessens Y-E. Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2015 Oct 23;450:97–103.
107. Ali FT, Ali MAM, Elnakeeb MM, Bendary HNM. Presepsin is an early monitoring biomarker for predicting clinical outcome in patients with sepsis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2016 Sep 1;460:93–101.
108. Behnes M, Bertsch T, Lepiorz D, Lang S, Trinkmann F, Brueckmann M, et al. Diagnostic and prognostic utility of soluble CD 14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment. *Crit Care Lond Engl*. 2014 Sep 5;18(5):507.
109. García de Guadiana Romualdo L, Esteban Torrella P, Rebollo Acebes S, Albaladejo Otón MD, Jiménez Sánchez R, Hernando Holgado A, et al. Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) as a biomarker of infection and sepsis in the emergency department. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2017 Jan;464:6–11.
110. Zhang J, Hu ZD, Song J, Shao J. Diagnostic value of presepsin for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Nov;94(47):e2158.
111. Koizumi Y, Shimizu K, Shigeta M, Okuno T, Minamiguchi H, Kito K, et al. Plasma presepsin level is an early diagnostic marker of severe febrile neutropenia in hematologic malignancy patients. *BMC Infect Dis*. 2017 Jan;5 17(1):27.
112. Niederwieser A, Joller P, Seger R, Blau N, Prader A, Bettex JD, et al. Neopterin in AIDs, other immunodeficiencies, and bacterial and viral infections. *Klin Wochenschr*. 1986 Apr 1;64(7):333–7.



113. Panero López A, Nogales Espert A. Neopterin como marcador de la activación inmune en infecciones víricas y bacterianas. *An Pediatr*. 1996;45(6):597–602.
114. Hagberg L, Dotevall L, Norkrans G, Larsson M, Wachter H, Fuchs D. Cerebrospinal fluid neopterin concentrations in central nervous system infection. *J Infect Dis*. 1993 Nov;168(5):1285–8.
115. Ellaurie M, Calvelli T, Rubinstein A. Neopterin concentrations in pediatric human immunodeficiency virus infection as predictor of disease activity. *Pediatr Infect Dis J*. 1992 Apr;11(4):286–9.
116. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2005 Jan;351(1–2):17–29.
117. Ip M, Rainer TH, Lee N, Chan C, Chau SSL, Leung W, et al. Value of serum procalcitonin, neopterin, and C-reactive protein in differentiating bacterial from viral etiologies in patients presenting with lower respiratory tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007 Oct;59(2):131–6.
118. Prat C, Domínguez J, Andreo F, Blanco S, Pallarés A, Cuchillo F, et al. Procalcitonin and neopterin correlation with aetiology and severity of pneumonia. *J Infect*. 2006 Mar;52(3):169–77.
119. Abbas AK, Lichtman AH. *Inmunología celular y molecular*. 5ª edición. Madrid. Elsevier España, S. A. 2006.
120. Schumann RR, Zweigner J. A novel acute-phase marker: lipopolysaccharide binding protein (LBP). *Clin Chem Lab Med*. 1999 Mar;37(3):271–4.
121. Vreugdenhil AC, Snoek AM, van't Veer C, Greve JW, Buurman WA. LPS-binding protein circulates in association with apoB-containing lipoproteins and enhances endotoxin-LDL/VLDL interaction. *J Clin Invest*. 2001 Jan;107(2):225–34.

122. García de Guadiana-Romualdo LM, Rebollo-Acebes S, Esteban-Torrella P, Jiménez-Sánchez R, Hernando-Holgado A, Ortín-Freire A, et al. Prognostic value of lipopolysaccharide binding protein and procalcitonin in patients with severe sepsis and septic shock admitted to intensive care. *Med Intensiva Soc Esp Med Intensiva Unidades Coronarias*. 2015 May;39(4):207–12.
123. Leante-Castellanos JL, García de Guadiana-Romualdo L, Fuentes-Gutiérrez C, Hernando-Holgado A, García-González A, Jiménez-Santos E. The value of lipopolysaccharide binding protein for diagnosis of late-onset neonatal sepsis in very low birth weight infants. *J Perinat Med*. 2015 Mar;43(2):253–7.
124. Keim V, Iovanna JL, Dagorn JC. The acute phase reaction of the exocrine pancreas. Gene expression and synthesis of pancreatitis-associated proteins. *Digestion*. 1994;55(2):65–72.
125. Jin CX, Hayakawa T, Ko SBH, Ishiguro H, Kitagawa M. Pancreatic stone protein/regenerating protein family in pancreatic and gastrointestinal diseases. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2011;50(15):1507–16.
126. Motoo Y, Satomura Y, Mouri I, Mouri H, Ohtsubo K, Sakai J, et al. Serum levels of pancreatitis-associated protein in digestive diseases with special reference to gastrointestinal cancers. *Dig Dis Sci*. 1999 Jun;44(6):1142–7.
127. Keel M, Härter L, Reding T, Sun LK, Hersberger M, Seifert B, et al. Pancreatic stone protein is highly increased during posttraumatic sepsis and activates neutrophil granulocytes. *Crit Care Med*. 2009 May;37(5):1642–8.
128. Boeck L, Graf R, Eggimann P, Pargger H, Raptis DA, Smyrniotis N, et al. Pancreatic stone protein: a marker of organ failure and outcome in ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2011 Oct;140(4):925–32.
129. Scherr A, Graf R, Bain M, Christ-Crain M, Müller B, Tamm M, et al. Pancreatic stone protein predicts positive sputum bacteriology in exacerbations of COPD. *Chest*. 2013 Feb 1;143(2):379–87.

130. Rass AA, Talat MA, Arafa MA, El-Saadany HF, Amin EK, Abdelsalam MM, et al. The role of pancreatic stone protein in diagnosis of early onset neonatal sepsis. *BioMed Res Int.* 2016;2016:1035856.
131. Nelson BH, Willerford DM. Biology of the interleukin-2 receptor. *Adv Immunol.* 1998;70:1–81.
132. Rubin LA, Nelson DL. The soluble interleukin-2 receptor: biology, function, and clinical application. *Ann Intern Med.* 1990 Oct 15;113(8):619–27.
133. Rubin LA, Kurman CC, Fritz ME, Biddison WE, Boutin B, Yarchoan R, et al. Soluble interleukin 2 receptors are released from activated human lymphoid cells in vitro. *J Immunol.* 1985 Nov;135(5):3172–7.
134. Cabrera R, Ararat M, Eksioğlu EA, Cao M, Xu Y, Wasserfall C, et al. Influence of serum and soluble CD25 (sCD25) on regulatory and effector T-cell function in hepatocellular carcinoma: soluble CD25 influences Treg function. *Scand J Immunol.* 2010 Oct;72(4):293–301.
135. Bien E, Balcerska A. Serum soluble interleukin 2 receptor alpha in human cancer of adults and children: a review. *Biomark Biochem Indic Expo Response Susceptibility Chem.* 2008 Feb;13(1):1–26.
136. Pizzolo G, Chilosi M, Semenzato G. The soluble interleukin-2 receptor in haematological disorders. *Br J Haematol.* 1987 Dec;67(4):377–80.
137. Zerler B. The soluble interleukin-2 receptor as a marker for human neoplasia and immune status. *Cancer Cells Cold Spring Harb N* 1989. 1991 Dec;3(12):471–9.
138. Downes K, Marcovecchio ML, Clarke P, Cooper JD, Ferreira RC, Howson JMM, et al. Plasma concentrations of soluble IL-2 receptor  $\alpha$  (CD25) are increased in type 1 diabetes and associated with reduced C-peptide levels in young patients. *Diabetologia.* 2014 Feb;57(2):366–72.

139. Maier LM, Anderson DE, Severson CA, Baecher-Allan C, Healy B, Liu DV, et al. Soluble IL-2RA levels in multiple sclerosis subjects and the effect of soluble IL-2RA on immune responses. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2009 Feb 1;182(3):1541–7.
140. Llewelyn MJ, Berger M, Gregory M, Ramaiah R, Taylor AL, Curdt I, et al. Sepsis biomarkers in unselected patients on admission to intensive or high-dependency care. *Crit Care Lond Engl*. 2013 Mar 26;17(2):R60.
141. Cho E, Lee JH, Lim HJ, Oh SW, Jo SK, Cho WY, et al. Soluble CD25 is increased in patients with sepsis-induced acute kidney injury: Septic acute kidney injury. *Nephrology*. 2014 Jun;19(6):318–24.
142. Saito K, Wagatsuma T, Toyama H, Ejima Y, Hoshi K, Shibusawa M, et al. Sepsis is characterized by the increases in percentages of circulating CD4+CD25+ regulatory T cells and plasma levels of soluble CD25. *Tohoku J Exp Med*. 2008 Sep;216(1):61–8.
143. Matera G, Puccio R, Giancotti A, Quirino A, Pulicari MC, Zicca E, et al. Impact of interleukin-10, soluble CD25 and interferon- $\gamma$  on the prognosis and early diagnosis of bacteremic systemic inflammatory response syndrome: a prospective observational study. *Crit Care Lond Engl*. 2013 Apr 5;17(2):R64.
144. El-Maghraby SM, Moneer MM, Ismail MM, Shalaby LM, El-Mahallawy HA. The diagnostic value of C-reactive protein, interleukin-8, and monocyte chemotactic protein in risk stratification of febrile neutropenic children with hematologic malignancies. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007 Mar;29(3):131–6.
145. García de Guadiana-Romualdo L, Español-Morales I, Cerezuela-Fuentes P, Consuegra-Sánchez L, Hernando-Holgado A, Esteban-Torrella P, et al. Value of lipopolysaccharide binding protein as diagnostic marker of infection in adult cancer patients with febrile neutropenia: comparison with C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin 6. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2015 Jul;23(7):2175–82.

146. Richter ME, Neugebauer S, Engelmann F, Hagel S, Ludewig K, La Rosée P, et al. Biomarker candidates for the detection of an infectious etiology of febrile neutropenia. *Infection*. 2016 Apr;44(2):175–86.
147. Ahn S, Lee YS, Lee JL, Lim KS, Yoon SC. A new prognostic model for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Int J Clin Oncol*. 2016 Feb;21(1):46–52.
148. Mòdol Deltell JM, Tudela Hita P. Occult bacteremia or bacteremia in adult patients discharged from the Emergency Department. *Med Clin*. 2014 Feb 4;142(3):111–3.
149. Wang XJ, Chan A. Optimizing symptoms and management of febrile neutropenia among cancer patients: current status and future directions. *Curr Oncol Rep*. 2017 Mar;19(3):20.
150. Wu CW, Wu JY, Chen CK, Huang SL, Hsu SC, Lee MTG, et al. Does procalcitonin, C-reactive protein, or interleukin-6 test have a role in the diagnosis of severe infection in patients with febrile neutropenia? A systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2015 Oct;23(10):2863–72.
151. Baraka A, Zakaria M. Presepsin as a diagnostic marker of bacterial infections in febrile neutropenic pediatric patients with hematological malignancies. *Int J Hematol*. 2018 Aug;108(2):184–191.
152. Ebihara Y, Kobayashi K, Ishida A, Maeda T, Takahashi N, Taji Y, et al. Diagnostic performance of procalcitonin, presepsin, and C-reactive protein in patients with hematological malignancies. *J Clin Lab Anal*. 2017 Nov;31(6).
153. Koh H, Aimoto M, Katayama T, Hashiba M, Sato A, Kuno M, et al. Diagnostic value of levels of presepsin (soluble CD14-subtype) in febrile neutropenia in patients with hematological disorders. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother*. 2016 Jul;22(7):466–71.

154. Van Engelen TSR, Wiersinga WJ, Scicluna BP, van der Poll T. Biomarkers in Sepsis. *Crit Care Clin*. 2018 Jan;34(1):139–52.
155. Walley KR. Biomarkers in Sepsis. *Curr Infect Dis Rep*. 2013 Oct;15(5):413–20.
156. Larsen FF, Petersen JA. Novel biomarkers for sepsis: A narrative review. *Eur J Intern Med*. 2017 Nov;45:46–50.
157. Hey J, Thompson-Leduc P, Kirson NY, Zimmer L, Wilkins D, Rice B, et al. Procalcitonin guidance in patients with lower respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2018 Jul 26;56(8):1200–1209.
158. Levine AR, Tran M, Shepherd J, Naut E. Utility of initial procalcitonin values to predict urinary tract infection. *Am J Emerg Med*. 2018 Nov;36(11):1993–1997.
159. Memar MY, Varshochi M, Shokouhi B, Asgharzadeh M, Kafil HS. Procalcitonin: The marker of pediatric bacterial infection. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. 2017 Dec;96:936–43.
160. Giannakopoulos K, Hoffmann U, Ansari U, Bertsch T, Borggrefe M, Akin I, et al. The use of biomarkers in sepsis: a systematic review. *Curr Pharm Biotechnol*. 2017;18(6):499–507.
161. Wu Q, Nie J, Wu F, Zou X, Chen F. Prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein, procalcitonin and pancreatic stone protein in pediatric sepsis. *Med Sci Monit*. 2017 Mar 30;23:1533–9.
162. Garcia-Obregon S, Azkargorta M, Seijas I, Pilar-Orive J, Borrego F, Elortza F, et al. Identification of a panel of serum protein markers in early stage of sepsis and its validation in a cohort of patients. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*. 2018 Aug;51(4):465–472.

163. García de Guadiana-Romualdo L, Berger M, Jiménez-Santos E, Rebollo-Acebes S, Jiménez-Sánchez R, Esteban-Torrella P, et al. Pancreatic stone protein and soluble CD25 for infection and sepsis in an emergency department. *Eur J Clin Invest*. 2017 Apr;47(4):297–304.
164. Kitanovski L, Jazbec J, Hojker S, Derganc M. Diagnostic accuracy of lipopolysaccharide-binding protein for predicting bacteremia/clinical sepsis in children with febrile neutropenia: comparison with interleukin-6, procalcitonin, and C-reactive protein. *Support Care Cancer*. 2014 Jan;22(1):269–77.
165. Demirkaya M, Tugcu D, Akcay A, Aydogan G, Akıcı F, Salcioglu Z, et al. Adrenomedullin-A new marker in febrile neutropenia: comparison with CRP and procalcitonin. *Pediatr Hematol Oncol*. 2015;32(7):482–9.
166. Baugh CW, Wang TJ, Caterino JM, Baker ON, Brooks GA, Reust AC, et al. Emergency department management of patients with febrile neutropenia: guideline concordant or overly aggressive? *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med*. 2017;24(1):83–91.
167. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018 May10;36(14):1443–1453.
168. Klastersky J, Paesmans M. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index score: 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2013 May;21(5):1487–95.
169. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 20;31(6):794–810.

170. Uys A, Rapoport BL, Fickl H, Meyer PWA, Anderson R. 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-1beta, -6, -8 and -10. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2007 Nov;16(6):475–83.
171. Jimeno A, García-Velasco A, del Val O, González-Billalabeitia E, Hernando S, Hernández R, et al. Assessment of procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in patients with solid tumors and febrile neutropenia. *Cancer*. 2004 Jun 1;100(11):2462–9.
172. Vänskä M, Koivula I, Jantunen E, Hämäläinen S, Purhonen A-K, Pulkki K, et al. IL-10 combined with procalcitonin improves early prediction of complications of febrile neutropenia in hematological patients. *Cytokine*. 2012 Dec;60(3):787–92.
173. Michel CS, Teschner D, Wagner EM, Theobald M, Radsak MP. Diagnostic value of sTREM-1, IL-8, PCT, and CRP in febrile neutropenia after autologous stem cell transplantation. *Ann Hematol*. 2017 Dec;96(12):2095–101.
174. Jiménez-Santos E, Hernando-Holgado A, García de Guadiana-Romualdo L, Viqueira-González M, Cerezuela Fuentes P, Español Morales I. Utilidad de la procalcitonina para predecir bacteriemia en pacientes oncológicos con fiebre. *Rev Lab Clínico*. 2014 Oct;7(4):127–33.