



Característiques, etiologia, resistència antibiòtica i factors pronòstics de la bacterièmia en el pacient amb càncer

M. Mar Marín Melià

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



**CARACTERÍSTIQUES, ETIOLOGIA, RESISTÈNCIA
ANTIBIÒTICA I FACTORS PRONÒSTICS DE LA
BACTERIÈMIA EN EL PACIENT AMB
CÀNCER**

Tesi presentada per

M. Mar Marín Melià

Per obtenir el títol de doctor/a per la Universitat de Barcelona

Dirigida per:

Dr. Jordi Carratalà Fernández

Dra. Carlota Gudiol González

Programa de Doctorat Medicina
Universitat de Barcelona

2014-2015

JORDI CARRATALÀ FERNÁNDEZ, Professor Titular del Departament de Ciències Clíniques de la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona,

i

CARLOTA GUDIOL GONZÁLEZ, Doctora en Medicina i Cirurgia per la Universitat de Barcelona

certifiquem que la tesi doctoral titulada:

“CARACTERÍSTIQUES, ETIOLOGIA, RESISTÈNCIA ANTIBIÒTICA I FACTORS PRONÒSTICS DE LA BACTERIÈMIA EN EL PACIENT AMB CÀNCER”

que presenta la llicenciada **M. MAR MARÍN MELIÀ**, ha estat realitzada sota la nostra direcció a l’Institut Català d’Oncologia i l’Hospital de Bellvitge. La tesi ha estat realitzada amb el format de compendi d’articles publicats. La considerem finalitzada i n’autoritzem la presentació amb l’objectiu que pugui ser jutjada pel tribunal que correspongui.

Perquè així consti, signem la present certificació a Barcelona, 23 de Març de 2015.

Dr. Jordi Carratalà Fernández

Dra. Carlota Gudiol González

A la meva gran família

“Em pregunto si les estrelles estan il·luminades perquè
cadascú algun dia pugui trobar la seva...”

Antoine de Saint-Exupéry

“El Petit Príncep”

AGRAÏMENTS

Al meu pare, per contagiar-me l'esperit vocacional i recolzar-me quan vaig decidir estudiar aquesta absorbent carrera.

A la meva mare, per ensenyar-me que hi havia tot un món apart de la medicina que no em podia perdre.

Al meu germà, perquè les nostres diferències han ressaltat les meves virtuts, però sobretot m'han fet veure els meus defectes.

A l'Abe, per el seu recolzament incondicional, per estar sempre al meu costat vigilant i protegint al mateix temps però sempre respectant el meu espai. Sense ell hagués estat impossible fer aquesta tesi.

Als meus fills, per acceptar, encara que protestant, que algunes tardes m'havia de quedar a estudiar a l'hospital. Perquè, sense saber-ho, són sempre el motor de la meua vida.

Al Jordi Carratalà per haver confiat en mi des del principi i haver-me conduït pacientment en aquest projecte.

A la Carlota Gudiol, pel seu ajut en totes les etapes d'aquesta tesi, però sobretot per fer-ho sempre amb un somriure.

A l'Ana Montes per haver-me transmès una petita part dels seus coneixements però sobretot per encomanar-me la passió per la part més clínica de l'Oncologia.

Als companys dels serveis d'Oncologia i Hematologia, que miren sempre pel benestar del malalt per sobre de qualsevol altra cosa.

A la M. José i a les infermeres que comparteixen amb mi el dia a dia, perquè sens dubte, les considero una part essencial del meu equip.

Als 602 pacients amb càncer que han permès, per mitjà de la informació recollida a les seves històries clíniques, adquirir nous coneixements d'aquesta difícil malaltia.

PRODUCCIÓ CIENTÍFICA

PUBLICACIONS EN REVISTES CIENTÍFIQUES INDEXADES

Bloodstream infections in patients with solid tumors: epidemiology, antibiotic therapy, and outcomes in 528 episodes in a single cancer center.

Marín M, Gudiol C, Garcia-Vidal C, Ardanuy C, Carratalà J.

Medicine (Baltimore). 2014 May;93(3):143-9. doi: 10.1097/MD.0000000000000026.

Factor d'impacte = 4.867. Quartil: primer.

Bloodstream infections in neutropenic patients with cancer: differences between patients with haematological malignancies and solid tumours.

Marin M, Gudiol C, Ardanuy C, Garcia-Vidal C, Calvo M, Arnan M, Carratalà J.

Journal of Infection. 2014 Nov;69(5):417-23. doi: 10.1016/j.jinf.2014.05.018. Epub 2014 Jun 21.

Factor d'impacte = 4.017. Quartil: primer.

Factors influencing mortality in neutropenic patients with haematological malignancies or solid tumours with bloodstream infection.

M. Marin, C. Gudiol, C. Garcia-Vidal, L. Jimenez, E. Domingo-Domenech, FJ. Perez, C. Ardanuy, J. Carratalà.

Clinical Microbiology and Infection. 2015 Feb 10. pii: S1198-743X(15)00289-X. doi: 10.1016/j.cmi.2015.01.029. [Epub ahead of print]

Factor d'impacte = 5.197. Quartil: primer.

COMUNICACIONES A CONGRESSOS

Bloodstream infections in patients with solid tumors: etiology, clinical features and outcome

Marin M, Gudiol C, Garcia-Vidal C, Ardanuy C, Carratalà J

Presented as a poster to the “23rd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases” (ECCMID 2013).

April 2013, Berlin (Germany).

Current characteristics of bloodstream infections in neutropenic patients with solid tumors and hematological malignancies

Marin M, Gudiol C, Garcia-Vidal C, Ardanuy C, Arnan M, Carratalà J

Presented as a poster to the “23rd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases” (ECCMID 2013).

April 2013, Berlin (Germany).

ÍNDEX

1. Introducció	
1.1. Importància de la bacterièmia en el pacient amb càncer.	31
1.2. Etiologia de la bacterièmia en els pacients amb càncer.	32
1.3. L'augment de microorganismes multiresistents en les bacterièmies dels pacients amb càncer.	33
1.4. La neutropènia com a principal factor de risc de la bacterièmia en el pacient amb càncer.	35
1.5. Factors pronòstics de la bacterièmia en els pacients amb càncer.	37
1.6. La bacterièmia del pacient amb tumor sòlid.	39
2. Descripció i justificació general dels objectius	
2.1. Epidemiologia, tractament antibiòtic i evolució de la bacterièmia en el pacient amb tumor sòlid.	43
2.2. La bacterièmia en el pacient neutropènic amb càncer: diferències entre el pacient amb malaltia hematològica i el pacient amb tumor sòlid.	44
2.3. Factors pronòstics de mortalitat en els pacients neutropènics amb càncer i malalties hematològiques o tumors sòlids.	45
3. Hipòtesi	47
4. Objectius	
4.1. Epidemiologia, tractament antibiòtic i evolució de la bacterièmia en el pacient amb tumor sòlid.	53

4.2. La bacterièmia en el pacient neutropènic amb càncer: diferències entre el pacient amb malaltia hematològica i el pacient amb tumor sòlid.	53
4.3. Factors pronòstics de mortalitat dels pacients neutropènics amb bacterièmia i malalties hematològiques o tumors sòlids.	54
5. Àmbit i mètode de l'estudi	
5.1. Població i àmbit de l'estudi.	57
5.2. Definició de variables.	57
5.3. Estudis microbiològics.	60
5.4. Aspectes ètics.	61
5.5. Anàlisi estadística.	62
5.6. Disseny per estudi.	
5.6.1. Estudi sobre l'epidemiologia, tractament antibiòtic i l'evolució de la bacterièmia en el pacient amb tumor sòlid.	62
5.6.2. Estudi sobre la bacterièmia en el pacient neutropènic amb càncer: diferències entre el pacient amb malaltia hematològica i el pacient amb tumor sòlid.	64
5.6.3. Estudi sobre factors pronòstics de mortalitat en els pacients neutropènics amb bacterièmia i malalties hematològiques o tumors sòlids.	65
6. Resultats	
6.1. Estudi sobre l'epidemiologia, tractament antibiòtic i l'evolució de la	

bacterièmia en el pacient amb tumor sòlid.	69
6.2. Estudi sobre la bacterièmia en el pacient neutropènic amb càncer: diferències entre el pacient amb malaltia hematològica i el pacient amb tumor sòlid.	79
6.3. Estudi sobre factors pronòstics de mortalitat en els pacients neutropènics amb càncer i malalties hematològiques o tumors sòlids.	89
7. Discussió	
7.1. La bacterièmia en el pacient amb tumor sòlid: epidemiologia, tractament antibiòtic i evolució de 528 casos en un centre de càncer especialitzat.	101
7.2. La bacterièmia en el pacient neutropènic amb càncer: identificació de diferències entre el pacient amb malaltia hematològica i el pacient amb tumor sòlid.	107
7.3. Factors pronòstics de mortalitat en pacients neutropènics amb bacterièmia i malalties hematològiques o tumors sòlids.	111
8. Conclusions	117
9. Bibliografia	123
10. Annexos	
10.1 Protocol de recollida de dades dels episodis de bacterièmia.	137
10.2 Escala de MASCC.	145
10.3 Certificat d'aprovació del Comitè Ètic d'Investigació Clínica.	146

1. INTRODUCCIÓ

1.1. Importància de la bacterièmia en el pacient amb càncer

En les darreres dècades s'han produït molts avenços en el maneig dels pacients amb càncer. Això inclou les diferents combinacions de quimioteràpics, les noves teràpies biològiques amb dianes cel·lulars i les altes dosis de radioteràpia sobre camps de radiació més petits o els trasplantaments de cèl·lules mare hematopoètiques. També les mesures de suport i el control simptomàtic han avançat últimament. Totes aquestes millores han contribuït en un augment de la supervivència d'aquests malalts, però en molts casos, el sistema immune es veu severament afectat, i els pacients estan predisposats a patir infeccions, amb la corresponent morbiditat i mortalitat associades [1-3].

Els pacients amb càncer sovint tenen alteracions de les barreres físiques, dispositius implantats, i es consideren relativament immunocompromesos (degut a la malnutrició, els dèficits en la immunitat cel·lular i humoral i la deficient fagocitosi), o clarament immunodeficients, en casos de neutropènia establerta.

De fet, la infecció és la complicació més important del tractament dels pacients amb càncer i entre les infeccions, la bacterièmia és la infecció més representativa de la infecció bacteriana aguda i és d'especial importància per la seva elevada freqüència i pel seu impacte en el pronòstic del pacient, doncs sovint implica la reducció en les dosis dels tractaments quimioteràpics i allarga l'estància hospitalària [4]. La taxa bruta de mortalitat de la bacterièmia en pacients amb càncer va del 12% al 42% segons les sèries [5].

1.2. Etiologia de la bacterièmia en pacients amb càncer

La freqüència i severitat de la infecció en els pacients amb càncer depèn de la interacció de molts factors, com són la malaltia de base i el seu grau d'activitat, els trastorns de la immunitat humeral i cel·lular (relacionats amb la malaltia o com a conseqüència del seu tractament), les alteracions en les barreres físiques de defensa, i els canvis en la microflora del pacient.

Actualment, els estafilococs coagulasa negatius, *S. aureus*, les Enterobactèries, i *Pseudomonas aeruginosa* han estat documentats, amb diferents freqüències com els microorganismes causants de bacterièmia més prevalents en pacients amb càncer [6,7].

Al llarg del temps, s'han anat observant canvis en l'epidemiologia i l'etiologia de la bacterièmia en els pacients amb càncer i neutropènia. Abans dels anys 60, la majoria d'infeccions mortals que es donaven en els pacients neutropènics amb càncer eren causades per *S. aureus* [8]. A la dècada dels anys 60 i 70, i com a conseqüència de la introducció de les penicil·lines antiestafilocòcciques, el pronòstic d'aquests pacients va canviar radicalment. En aquell moment, els bacils gramnegatius van agafar protagonisme amb un augment de la seva freqüència, i *P. aeruginosa* es va convertir en l'agent causal més important de mortalitat [9]. La introducció de nous agents antimicrobians va ser un dels factors que van contribuir a l'augment de la supervivència dels pacients neutropènics amb càncer i bacterièmia, sobretot els beta-lactàmics d'ampli espectre amb activitat antipseudomònica [10]. A partir d'aleshores, la incorporació de nous règims terapèutics ha continuat millorant el pronòstic dels pacients neutropènics amb bacterièmia [11]. Durant les següents dues dècades,

l'etiologia de la bacterièmia va canviar de nou amb un predomini de bactèries gram positives, especialment estreptococs del grup viridans i estafilococs coagulasa negatius.

En un estudi realitzat en el nostre centre, en comparar les dades actuals amb les recollides en una època prèvia, es va observar un nou gir en l'etiologia de la bacterièmia, amb un predomini dels microorganismes gramnegatius. Aquest fet està en concordància amb altres estudis que han trobat resultats similars i s'ha atribuït, en part, a les diferències clíniques i epidemiològiques dels diferents períodes que inclou l'increment de l'edat dels pacients tractats en els darrers anys, la reducció de l'ús de profilaxis amb quinolones, la menor freqüència de mucositis i les millores de les mesures de barrera en l' inserció i manipulació dels catèters [3,12].

1.3. L'augment de microorganismes multiresistents en les bacterièmies dels pacients amb càncer.

L'aparició d'infeccions causades per microorganismes multiresistents darrerament ha esdevingut un problema de salut reconegut arreu del món [13]. L'estès ús dels antimicrobians és un dels factors més importants associats a l'emergència de la resistència. Altres factors que han contribuït són l'ús veterinari d'antibiòtics i la seva addició a l'alimentació del bestiar. Això és especialment preocupant en els pacients oncològics, que tenen un risc afegit de sèpsia greu i evolució tòrpida.

D'aquesta forma, els patrons de resistència antibiòtica han canviat en les últimes dècades, probablement degut a la pressió selectiva creada pels antibiòtics d'ús

freqüent. Així per exemple, *Stenotrophomonas maltophilia* i *Acinetobacter* spp, eren microorganismes rars abans dels anys 90, però ara són més freqüents. Igualment, la introducció de la profilaxis amb fluorquinolones en els pacients amb neutropènia des dels inicis dels anys 90 es va acompanyar d'un significat descens en els episodis de neutropènia febril, però al mateix temps va fer emergir la resistència a les fluorquinolones en els bacteris gram positius i gram negatius [6].

És important l'aplicació de mesures necessàries per prevenir el desenvolupament i la disseminació d'aquests microorganismes multiresistents, doncs la creixent resistència als antibiòtics estàndards implica l'increment en l'ús de règims d'ampli espectre que inclouen carbapenèmics i combinacions d'antibiòtics amb el dany col·lateral conseqüent: la selecció de microorganismes resistents a carbapenèmics, l'aparició de microorganismes multiresistents i la predisposició a la sobreinfecció fúngica i a la diarrea per *Clostridium difficile*.

Les recomanacions pel tractament empíric en aquesta era de creixent resistència són tot un repte. És especialment preocupant l'emergència dels bacteris gramnegatius resistents a carbapenèmics, per les poques alternatives terapèutiques (tigeciclina, colistina, gentamicina i fosfomicina) totes amb una eficàcia qüestionable i una resistència i/o toxicitat no despreciables. L'emergència de la resistència a patògens grampositius és també preocupant però hi ha més nous agents antimicrobians actius contra ells, incloent la daptomicina i el linezolid. Tot i que el fracàs en el tractament es relaciona generalment amb múltiples factors, la resistència antimicrobiana in vitro s'associa a un augment de la morbiditat, del cost, i inclús de la mortalitat en molts estudis [5,14].

A causa de l'augment de la resistència i el limitat arsenal de nous antibiòtics, especialment enfront d'aquests patògens gramnegatius, és obligatori la selecció de règims apropiats. El grup d'experts de la "4th European Conference on Infections in Leukemia" ha desenvolupat unes directrius per al tractament empíric inicial en pacients amb neutropènia febril, basats en una estratègia d' "escalada", evitant carbapenèmics empírics i combinacions d'antibiòtics en pacients sense factors de risc. En canvi és convenient una "desescalada" amb antibiòtics o combinacions d'ampli espectre inicials en aquells pacients amb: 1) prèvia colonització o infecció per patògens resistents, o 2) presentació amb complicacions; o 3) en els centres on els patògens resistents són prevalents. Aquesta estratègia té com a objectiu minimitzar els danys col·laterals associats a l'ús excessiu d'antibiòtics, i la consegüent selecció de resistències [15].

1.4. La neutropènia com a principal factor de risc de bacterièmia en el pacient amb càncer.

La sèpsia continua essent una de les complicacions més freqüents dels pacients amb càncer, i la neutropènia és el factor de risc més important per al desenvolupament d'una infecció greu [1].

La majoria dels pacients neutropènics amb càncer presenten febre, i un terç d'ells tenen una infecció microbiològicament documentada, principalment bacterièmia, essent la majoria en el context de neutropènia perllongada o profunda (<100 neutròfils/mm³)[16]. Així, la majoria de pacients que presenten febre durant el

període de neutropènia, no tenen un focus clínic infecció identificat i tampoc tenen cultius positius.

Tanmateix, malgrat que les infeccions en el pacient neutropènic amb càncer es caracteritzen sovint per la manca de troballes clíniques durant l'examen físic, un 15% tenen afectació extensa dels teixits amb implicació en alguns casos d'òrgans vitals i la seva presència influeix significativament el pronòstic dels pacients neutropènics amb bacterièmia [11].

La bacterièmia en el pacient immunocompetent és sovint el resultat de la disseminació d'una infecció prèviament localitzada. Per aquest motiu el desenvolupament de la bacterièmia després d'una infecció profunda tissular s'ha considerat un signe clínic ominós i un marcador de mal pronòstic. Un exemple clar d'això és el clar augment de la mortalitat en la pneumònia pneumocòccica bacterièmica respecte la pneumònia pneumocòccica sense bacterièmia [18]. Contràriament, la bacterièmia en el pacient immunocompromès sol ser el resultat de l'invasió de la flora bacteriana endògena del tracte gastrointestinal en el torrent sanguini. Aquestes bacterièmies freqüentment es donen sense evidència clínica i es tracten satisfactòriament en més del 90% dels casos. En aquesta població, la infecció profunda tissular pot ser la conseqüència de la disseminació hematògena de la infecció més que no pas la causa i per tant pot ser indicativa de l'extensió de la infecció, com ho és la bacterièmia en l'hoste normal. Així en l'hoste immunodeprimit la infecció tissular profunda s'associa a un pitjor pronòstic i una pitjor resposta al tractament antibiòtic més que no pas la bacterièmia.

Malgrat la manca de troballes clíniques durant l'examen físic i d'un clar focus de infecció (probablement per la incapacitat d'una adequada resposta inflamatòria), es

recomana que tot pacient amb febre i neutropènia rebi tractament antibiòtic empíric de forma urgent (en les primeres 2 hores des de la presentació), perquè la infecció pot progressar ràpidament [1,4,17,19]. Diferents investigadors han conclòs que en el tractament antibiòtic d'ampli espectre a l'inici de la infecció, cap règim individual sembla superior en el tractament de les bacterièmies produïdes per gramnegatius. A més a més, hi ha controvèrsia en el possible benefici del tractament combinat [20].

Per tant, el maneig de les infeccions en els pacients immunodeprimits amb càncer segueix sent un repte clínic en contínua evolució. Els factors més importants a tenir en compte en el maneig dels pacients immunodeprimits amb infecció són els canvis en l'epidemiologia dels patògens predominants, les variacions en les resistències antimicrobianes de les diferents institucions i zones geogràfiques (conseqüència de l'ús extens dels antibiòtics i les profilaxis) i la selecció d'un antibiòtic adequat segons els diferents nivells de risc individual. En aquest sentit, les guies actuals no fan diferència en el tractament empíric del pacient neutropènic amb tumor sòlid o malaltia hematològica [1].

1.5. Factors pronòstics de la bacterièmia en els pacients neutropènics amb càncer.

La incidència de sèpsia severa en els pacients amb càncer continua essent molt alta, amb una mortalitat intrahospitalària també molt elevada malgrat les guies clíniques de la neutropènia febril i els nous avenços en el maneig del xoc sèptic [5]. Les raons d'això es basen en factors específics relacionats amb l'hoste, com la malaltia de base, l'edat avançada, la presència de comorbiditats, l'origen de la infecció, la

neutropènia perllongada i la presència de dispositius intravasculars. Altres factors es relacionen amb la precocitat en l'administració del tractament antibiòtic així com la susceptibilitat del patògen causant [5,6,21].

És important l'estudi dels factors de risc de mortalitat en els pacients amb càncer i sobretot dels pacients neutropènics per tal de millorar les estratègies preventives en aquells factors modificables i optimitzar el maneig global d'aquests pacients.

La comprensió de la importància i el potencial del tractament antibiòtic empíric, el tractament antibiòtic d'ampli espectre únic o la combinació de diferents règims, i el maneig ambulatori són conceptes que han canviat la pràctica clínica mèdica en moltes maneres. Noves classes d'antibiòtics (penicil·lines antipseudomòniques, cefalosporines de tercera generació, carbapenèmics, i quinolones) introduïdes en els anys seixanta, són ara la base del tractament antibiòtic de la neutropènia febril [22]. Així, actualment, ningú qüestiona el fet que l'instauració precoç del tractament antibiòtic empíric d'ampli espectre sigui un factor que redueix la mortalitat de la bacterièmia [11]. Alguns estudis han documentat el tractament empíric inadequat com a factor de mal pronòstic amb impacte significatiu sobre la supervivència [23]. No obstant això, pocs han estat els estudis que han explorat altres factors hipotèticament associats amb augment de la mortalitat i la majoria d'ells van ser publicats fa molt de temps, quan el desenvolupament de la resistència als antibiòtics no era encara un problema important [4,11,12,24].

Així doncs, continuen existint moltes incerteses importants al respecte, per això, la identificació de focus d'infecció evitables i factors de risc modificables és essencial per la prevenció de la bacterièmia i la millora en el pronòstic [25].

1.6. La bacterièmia del pacient amb tumor sòlid.

La majoria de dades epidemiològiques de la bacterièmia en pacients amb càncer s'obtenen del grup de pacients amb malalties hematològiques i transplantament de progenitors hematopoètics o bé d'estudis on s'engloben tots els pacients amb càncer (pacients hematològics i amb tumors sòlids) dins d'un mateix grup [16,26]. Els pacients hematològics solen presentar neutropènies més perllongades (> de 7 dies) i profundes (<100 neutròfils/mm³) després del tractament quimioteràpic, motiu pel qual se'ls considera d'entrada pacients d'alt risc [2]. No obstant això, els pacients amb tumors sòlids se'ls ha de considerar com una cohort única, doncs presenten importants diferències epidemiològiques i clíniques.

Els pacients amb tumors sòlids tenen predisposició a infeccions per diferents mecanismes: degut a fenòmens obstructius, al dany anatòmic de les barreres com la pell i les mucoses, als procediments invasius, a la radiació, i a l'ús de catèters així com altres dispositius. A més a més, cal tenir en compte com ja s'ha dit, que la neutropènia induïda per la quimioteràpia en els tumors sòlids és sovint de més curta duració i l'ús de factors estimulants de colònies, així com el maneig ambulatori en molts casos pot haver modificat el perfil epidemiològic d'aquests pacients amb bacterièmia. D'altra banda, la localització del tumor primari o la metàstasi sovint serveix de porta d'entrada per a la bacterièmia [27].

Hi ha molt poca informació publicada sobre l'epidemiologia, la microbiologia, l'impacte de les resistències antibiòtiques i el pronòstic de la bacterièmia en els pacients amb tumors sòlids [6,27,28].

2. DESCRIPCIÓ I JUSTIFICACIÓ GENERAL DELS OBJECTIUS

2.1. Epidemiologia, tractament antibiòtic i evolució de la bacterièmia en el pacient amb tumor sòlid.

Els nous protocols de tractament amb quimioteràpia han significat majors oportunitats per als pacients amb càncer en quant a millora de la supervivència i la qualitat de vida. Malgrat això, aquests tractaments potencialment curatius han augmentat el risc de complicacions infeccioses i, entre aquestes, la bacterièmia és la complicació més freqüent i severa deguda bàsicament a la major immunosupressió causada pel tractament [1-4,7]. La taxa de mortalitat dels pacients amb càncer i bacterièmia continua estant entre el 12% i el 42%, i a més a més, la bacterièmia comporta un retard en l'administració de la quimioteràpia, prolonga l'hospitalització i incrementa els costos [5].

Els estudis realitzats sobre pacients amb malalties hematològiques, han documentat un canvi recent en l'etiologia de la bacterièmia, d'organismes gram positius cap a gram negatius, majoritàriament causat per la reducció en l'ús dels antibiòtics profilàctics i les millores en les mesures de barrera en l'inserció i manipulació dels catèters [3,12].

L'aparició darrerament d'infeccions causades per microorganismes multiresistents ha esdevingut un problema de salut reconegut arreu del món, i és especialment preocupant en els pacients oncològics, que tenen un risc afegit de sèpsia greu i evolució tòrpida [13].

La majoria de dades epidemiològiques de la bacterièmia en pacients amb càncer s'obtenen del grup de pacients amb malalties hematològiques i transplantament de progenitors hematopoètics o bé d'estudis on s'engloben tots els

pacients amb càncer (pacients hematològics i amb tumors sòlids) dins d'un mateix grup [16,26].

És important definir els pacients amb tumors sòlids com una cohort única, doncs presenten una immunodepressió relativa, inclús sense una franca neutropènia i tenen característiques pròpies. Hi ha molt poca informació publicada sobre l'epidemiologia, microbiologia, l'impacte de les resistències antibiòtiques i el pronòstic de la bacterièmia en pacients amb tumors sòlids [1,27,28].

2.2. La bacterièmia en el pacient neutropènic amb càncer: diferències entre el pacient amb malaltia hematològica i el pacient amb tumor sòlid.

La sèpsia segueix sent una de les principals complicacions en el pacients amb càncer i la neutropènia és el principal factor de risc per al desenvolupament d'una infecció greu. D'acord amb això, la bacterièmia encara causa una mortalitat significativa entre els pacients neutropènics, malgrat el tractament antibiòtic adequat i els recents avenços en el maneig del xoc [1,5,6,16].

La bacterièmia en els pacients neutropènics amb tumors sòlids es tracta de forma empírica seguint les guies (protocols) actuals que no fan diferències amb el pacient hematològic [1]. La intensitat de la neutropènia en els pacients amb càncer pot anar des d'una curta durada en el pacient amb tumor sòlid fins a una neutropènia llarga i profunda en els pacients amb malalties hematològiques i això condiona unes diferències que cal valorar.

El maneig de les infeccions en els pacients immunodeprimits amb càncer segueix sent un repte clínic en contínua evolució. Els factors més importants a tenir en

compte en el maneig dels pacients neutropènics amb infecció són els canvis en l'epidemiologia dels patògens prevalents, les resistències antimicrobianes en les diferents institucions i zones geogràfiques, les conseqüències de l'ús extens dels antibiòtics i les profilaxis, i la selecció d'un antibiòtic adequat segons els diferents nivells de risc individual de cada pacient valorant la presència d'una malaltia hematològica o un tumor sòlid com a malaltia de base.

2.3. Factors pronòstics de mortalitat en els pacients neutropènics amb càncer i malalties hematològiques o tumors sòlids.

És important l'estudi dels factors de risc de mortalitat en els pacients amb càncer i sobretot dels pacients neutropènics per tal de millorar les estratègies preventives en aquells factors modificables i optimitzar el maneig global d'aquests pacients.

Actualment ningú qüestiona el fet que la instauració precoç del tractament antibiòtic empíric d'ampli espectre sigui un factor que redueix la mortalitat de la bacterièmia [29]. Alguns estudis han documentat el tractament empíric inadequat com a factor de mal pronòstic amb impacte significatiu sobre la supervivència [23]. No obstant això, pocs han estat els estudis que han explorat altres factors hipotèticament associats amb l'augment de la mortalitat i la majoria d'ells van ser publicats fa molt de temps, quan el desenvolupament de la resistència als antibiòtics no era encara un problema important [4,11,12,24]. Tanmateix, continuen existint algunes incerteses importants al respecte i d'altra banda, cap d'aquests estudis ha analitzat els factors

pronòstics de les neoplàsies hematològiques i els tumors sòlids de forma separada amb l'objectiu de comparar-los. Això permetria, identificar els factors pronòstics susceptibles d'intervenció mèdica en aquests dos grups diferents de pacients amb càncer per tal de millorar el pronòstic de les bacterièmies en els pacients neutropènics.

3. HIPÒTESIS

- 1) La bacterièmia en pacients amb tumors sòlids es podria produir sobretot en alguns tipus de tumors i estaria més freqüentment causada per bacils gram-negatius. L'aparició de soques multiresistents podria condicionar el tractament empíric inadequat.

- 2) Els pacients neutropènics amb càncer podrien presentar episodis de bacterièmia amb clares diferències entre el grup de pacients amb tumors sòlids i el dels pacients amb malalties hematològiques.

- 3) La mortalitat dels pacients amb tumors sòlids i bacterièmia podria ser molt alta i dependria de determinats factors pronòstics.

- 4) Els pacients neutropènics amb càncer i bacterièmia podrien tenir factors de risc de mortalitat que podrien diferir si el pacient té una malaltia hematològica o un tumor sòlid .

4. OBJECTIUS

4.1. Epidemiologia, tractament antibiòtic i evolució de la bacterièmia en el pacient amb tumor sòlid.

- Determinar l'epidemiologia de la bacterièmia en els pacients amb tumors sòlids.
- Analitzar les característiques clíniques dels episodis de bacterièmia en aquesta població de malalts.
- Identificar els microorganismes causals dels episodis de bacterièmia i la presència de microorganismes multiresistents.
- Analitzar l'evolució i el pronòstic dels episodis de bacterièmia en aquesta població de pacients.
- Determinar factors pronòstics de mortalitat precoç i global de la bacterièmia en pacients amb tumors sòlids.

4.2. La bacterièmia en el pacient neutropènic amb càncer: diferències entre el pacient amb malaltia hematològica i el pacient amb tumor sòlid.

- Comparar les característiques epidemiològiques i clíniques de la bacterièmia en els pacients amb malalties hematològiques i tumors sòlids.
- Analitzar les diferències microbiològiques entre els dos grups de subpoblacions.

- Determinar la incidència de bacterièmia produïda per microorganismes multiresistents en els dos grups de pacients i analitzar les causes de les possibles diferències.
- Analitzar i comparar la taxa de mortalitat de la bacterièmia en pacients amb malalties hematològiques i la dels pacients amb tumors sòlids.

4.3. Factors pronòstics de mortalitat dels pacients neutropènics amb bacterièmia i malalties hematològiques o tumors sòlids.

- Identificar factors pronòstics de mortalitat global de la bacterièmia en pacients neutropènics amb malalties hematològiques i amb tumors sòlids.
- Analitzar els factors pronòstics comuns als dos grups i aquells en que difereixen.
- Avaluar les possibles intervencions mèdiques dirigides a la modificació dels factors de risc de mortalitat identificats.

5. ÀMBIT I MÈTODE D'ESTUDI

5.1. Població i àmbit de l'estudi:

L'Hospital Duran i Reynals és un hospital universitari que disposa d'aproximadament uns 200 llits per a pacients adults. El número aproximat d'ingressos anual és de 2.200, i és el centre oncològic de referència per a una població d'aproximadament 1.000.000 d'habitants.

Des del gener del 2006 en aquest centre es realitza un seguiment prospectiu de tots els episodis de bacterièmia dels pacients hospitalitzats als serveis d'Hematologia Clínica i Oncologia Mèdica. Es recullen de forma exhaustiva totes les dades demogràfiques, epidemiològiques, clíniques, microbiològiques i referents a l'evolució de tots els episodis de bacterièmia, en un protocol de recollida de dades creat per a aquest propòsit (anexe 10.1). Les dades de cada pacient es tracten de forma totalment anònima, i s'introdueixen a una base de dades específica per a la seva posterior anàlisi.

En el nostre hospital tots els episodis de bacterièmia són comunicats des del laboratori de Microbiologia al metge consultor de malalties infeccioses responsable del centre. Es fa una valoració individualitzada de cada cas i es fan les recomanacions pertinents sobre el maneig i el tractament antibiòtic.

5.2. Definicions de variables

-Neoplàsia sòlida avançada: Es va considerar en pacients amb metàstasis confirmades (estadi IV) i alguns tumors en estadi III (pulmó, pàncrees, estómac, esòfag i urotelial) no tributaris de tractament o en clara progressió durant el tractament. Es va excloure la neoplàsia de mama i el càncer de pròstata amb metàstasis òssies, el càncer

colorectal amb metàstasis hepàtiques o pulmonars ressecables i els tumors germinals metastàtics [30].

-Neoplàsia hematològica avançada: Es va definir com l'absència d'una remissió completa en pacients amb leucèmia així com l'aparició de noves lesions, augment de lesions mesurables durant el tractament amb quimioteràpia o la finalització d'un tractament quimioteràpic de forma prematura degut a altres evidències de fracàs.

-Comorbiditats : Es van definir com la presència d'una o més de les següents malalties: malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC), fallada cardíaca o hepàtica, diabetes mellitus, insuficiència renal o malaltia vascular cerebral.

-Es va considerar que els pacients tenien una infecció per un **bacil gramnegatiu multiresistent** en les següents situacions: a) Enterobactèries productores de beta-lactamas d'espectre estès (BLEE), b) Enterobactèries hiperproductores d'una beta-lactamasa de tipus AmpC, c) Enterobactèries productores de beta-lactamasa tipus OXA, d) *Stenotrophomonas maltophilia* (patró de multiresistència intrínseca), i e) soques de *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii* multiresistents.

-Multiresistència: Soques resistents a 3 o més classes d'antibiòtics: carbapenèmics (imipenem i meropenem), penicil·lins (piperacil·lina, ticarci·lina i piperacil·lina-tazobactam), cefalosporines (cefepime i ceftazidima), monobactams, aminoglicòsids i fluoroquinolones [19].

-Estreptococs grup viridans resistents a la penicil·lina: CMI a la penicil·lina $\geq 0.25\mu\text{L}$.

-E. coli resistent a les quinolones: CMI a les quinolones $\geq 2 \mu\text{L}$.

-Neutropènia: Recompte absolut de neutròfils $< 500 \text{ cèls}/\text{mm}^3$.

-Bacterièmia nosocomial: Segons criteris prèviament acceptats [31]

-Tractament antibiòtic previ: Administració d'antibioteràpia sistèmica >48 hores durant el mes anterior.

-Tractament amb corticosteroides: Administració de tractament sistèmic amb corticosteroides durant l'episodi de bacterièmia o durant el mes anterior.

-Profilaxis amb quinolones: Administració d'una quinolona com a mínim 3 dies abans de l'episodi de bacterièmia.

-Profilaxis antifúngica: Administració d'un antifúngic sistèmic com a mínim 3 dies abans de l'episodi de bacterièmia.

-Mucositis severa: Presència de múltiples úlceres que ocupen >25% de la mucosa oral.

-Bacterièmia polimicrobiana: Bacterièmia originada per dos o més microorganismes diferents.

-Bacterièmia d'origen endògen: Bacterièmia en un pacient amb neutropènia, en el que no es va evidenciar cap altre focus de la infecció.

-La bacterièmia originada per **estafilococs coagulasa negatius** i altres potencials contaminants de la pell es va considerar significativa quan els microorganismes creixien en dos o més hemocultius, o bé en un hemocultiu i en una altra localització.

-Xoc: Pressió sistòlica <90 mmHg que no responia a la reposició de volum i/o que va requerir drogues vasoactives [32].

-Escala MASCC: Es va utilitzar l'escala MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) per identificar pacients amb baix risc de complicacions [33].

-Antibiòtic empíric inadequat: Tractament antibiòtic empíric que no va incloure cap antibiòtic actiu *in vitro* front el microorganisme causal. En els pacients amb bacterièmia per bacils gramnegatius productors de BLEE, el tractament empíric amb un antibiòtic oxyimino-beta-lactàmic (combinat o no amb un aminoglicòsid) es va

considerar inadequat, independentment del valor de la concentració mínima inhibidora (CMI).

-Temps fins a l'inici de l'antibiòtic correcte: Es va enregistrar amb la variable "dies", considerant el dia més proper a l'hora en que es va iniciar el tractament antibiòtic.

-Mortalitat global: Èxitus per qualsevol causa durant els següents 30 dies des de l'episodi de bacterièmia.

-Mortalitat precoç: Èxitus durant les següents 48 hores des de l'episodi de bacterièmia.

5.3. Estudis microbiològics

En els pacients que presentaven febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ o en els que es sospitava la presència de bacterièmia, es recollien dos sets d'hemocultius, separats per 30 minuts, que contenien 10 mL de sang cadascun, i s'enviaven al Servei de Microbiologia.

Els hemocultius es van processar amb el sistema BACTEC 9240 (Becton Dickinson Microbiology Systems) y BACTEC FX. Les ampolles inoculades van ser incubades durant 5 dies a una temperatura de 35°C . La identificació i l'estudi de sensibilitat antibiòtica en els bacils gramnegatius i els enterococs, es va realitzar utilitzant panells comercials [sistema MicroScan (Siemens) or Vitek (BioMérieux)] o per test bioquímic i/o enzimàtic o per Matrix- Assisted Laser Desorption Ionization (MALDI-TOF; Bruker Daltonics). Altres bacteris grampositius, inclosos els estreptococs del grup viridans (EGV), els estafilococs coagulasa negatius, els *S. aureus* i la resta de microorganismes, es van identificar mitjançant mètodes bioquímics convencionals o

MALDI-TOF. La sensibilitat antibiòtica dels EGV es va realitzar mitjançant el mètode de microdilució, seguint les recomanacions del CLSI. En els bacteris grampositius, la sensibilitat antibiòtica es va determinar mitjançant el mètode de difusió en disc, seguint les recomanacions del CLSI. Els punts de tall de resistència es van definir segons els criteris del CLSI [34,35].

La producció de BLEE en els bacils gramnegatius es va confirmar fenotípicament mitjançant la prova de sinèrgia amb doble disc utilitzant discs d'amoxicil·lina-clavulànic. La producció de carbapenemases es va detectar mitjançant el mètode modificat de Hodge, i la producció de metalo-beta-lactamases mitjançant la prova de sinèrgia amb doble disc utilitzant discs d'EDTA [34,35].

5.4. Aspectes ètics

Aquest projecte es va dur a terme tenint en compte la legislació vigent i acatant les normes ètiques de la Declaració de Helsinki i de Bona Pràctica Clínica i de Laboratori. L'estudi va ser aprovat pel Comitè Ètic i d'Investigació Clínica de l'Hospital Universitari de Bellvitge amb el número de referència PR 328/13 (annex 10.3). El tractament, la comunicació i la cessió de les dades de caràcter personal de tots els subjectes participants es va ajustar a la Llei Orgànica 15/1999 del 13 de desembre.

Durant l'estudi no es va aplicar cap intervenció als subjectes participants, ni terapèutica, ni diagnòstica o de seguiment, que no fos la indicada pels metges que atenien a la pràctica clínica segons el maneig estàndard.

5.5. Anàlisi estadística

Els resultats van ser analitzats utilitzant el programa estadístic SPSS (versió 15.5, SPSS Inc, Chicago, Illinois). Amb les dades obtingudes, inicialment es va fer una anàlisi descriptiva. Per detectar diferències significatives entre els grups, es va utilitzar el test del Chi-quadrat o el test exacte de Fisher per l'anàlisi de les variables categòriques, i el test de la t de Student o la U de Mann-Whitney per les variables contínues, segons el resultat de la prova de normalitat de Kolmogorov-Smirnov. Finalment, per detectar els factors associats amb les variables dependents, es va realitzar una anàlisi multivariant. En aquesta anàlisi es van incloure tots els factors relacionats amb la variable dependent detectats a l'estudi univariant, i a més a més, aquells que es van considerar clínicament rellevants. Els resultats es van presentar com odds ratio (OR) i interval de confiança (IC) del 95%. El nivell de significació estadística es va definir amb un valor de P de 0,05 [35].

5.6. Disseny per estudi:

5.6.1. Estudi 1: Objectiu: Determinar les característiques epidemiològiques, microbiològiques i relacionades amb el tractament antibiòtic de la bacterièmia dels pacients amb tumors sòlids. Identificació dels factors pronòstics de mortalitat a les 48 hores i 30 dies.

Tipus d'estudi. Estudi observacional prospectiu de bacterièmies en pacients amb tumors sòlids a l'Institut Català d'Oncologia, Hospital Duran i Reynals , hospital per a adults que té 200 llits.

Mida de la mostra. S'han inclòs tots els episodis de bacterièmia en pacients adults amb tumors sòlids des de Gener de 2006 fins Juliol 2012, amb un total de 528 episodis.

Recollida de dades. Es van analitzar tots els episodis de bacterièmia que es van detectar durant el període d'estudi exclouent els episodis d'un mateix pacient que es produïen en un període inferior a quatre setmanes. Es van recollir les dades epidemiològiques dels pacients, el tipus de malaltia oncològica així com l'estat evolutiu de la malaltia i el tractament rebut. També es va recollir informació sobre l'episodi de bacterièmia: microorganismes aïllats, lloc d'adquisició de la bacterièmia i tractaments rebuts prèviament. Durant l'ingrés hospitalari es va realitzar seguiment diari dels pacients amb la recollida de les dades clíniques i evolutives de l'ingrés hospitalari. Així mateix es va registrar tota la informació en relació als tractaments antibiòtics empírics i dirigits rebuts així com d'altres maniobres terapèutiques. Es va recollir la mortalitat a les 48 hores i 30 dies de l'episodi de bacterièmia. La informació posterior a l'alta hospitalària es va obtenir mitjançant el sistema d'informació corporatiu *SAP Assistencial* comú a tots els centres de l'Institut Català de la Salut (història clínica electrònica).

5.6.2. *Estudi 2: Objectiu: Identificar les diferències de la bacterièmia dels pacients neutropènics amb tumors sòlids o malalties hematològiques.*

Tipus d'estudi. Estudi observacional i prospectiu en pacients neutropènics amb càncer (tumors sòlids i malalties hematològiques) a l'Institut Català d'Oncologia, Hospital Duran i Reynals.

Mida de la mostra. Es van incloure tots els episodis de bacterièmia en pacients neutropènics adults amb càncer des de Gener de 2006 fins Abril 2013, amb un total de 493 episodis en pacients amb malalties hematològiques i 86 amb tumors sòlids.

Recollida de dades. Es van analitzar tots els episodis de bacterièmia que es van detectar durant el període d'estudi exclouent els episodis d'un mateix pacient que es van produir en un període inferior a quatre setmanes. Es van recollir dades epidemiològiques dels pacients, el tipus de malaltia (hematològica/oncològica) així com l'estat evolutiu de la malaltia i tractament rebut. També es va recollir informació sobre els episodis de la bacterièmia: microorganismes aïllats, lloc d'adquisició de la bacterièmia i tractaments rebuts prèviament. Durant l'ingrés hospitalari es va realitzar seguiment diari dels pacients amb recollida de dades clíniques i evolutives. D'altra banda es va registrar tota la informació en relació als tractaments antibiòtics empírics i dirigits rebuts així com d'altres maniobres terapèutiques.

Es va recollir la mortalitat global als 30 dies de l'episodi de bacterièmia. La informació posterior a l'alta hospitalària es va obtenir mitjançant el sistema d'informació

corporatiu *SAP Assistencial* comú a tots els centres de l' Institut Català de la Salut (història clínica electrònica).

5.6.3. Estudi 3. Objectiu: Analitzar els factors pronòstics de mortalitat global dels pacients neutropènics amb bacterièmia i malalties hematològiques o tumors sòlids..

Tipus d'estudi. Estudi observacional prospectiu de factors de risc de mortalitat global de la bacterièmia en pacients neutropènics amb malalties hematològiques i amb tumors sòlids a l'Institut Català d'Oncologia, Hospital Duran i Reynals, hospital per a adults que té 200 llits.

Mida de la mostra. Es van incloure tots els episodis de bacterièmia dels pacients neutropènics amb malalties hematològiques i tumors sòlids en el període comprès entre Gener de 2006 fins Desembre 2013, amb un total de 510 episodis de bacterièmia en pacients amb malaltia hematològica i 92 en pacients amb tumors sòlids.

Recollida de dades. Es van analitzar tots els episodis de bacterièmia que es van detectar durant el període d'estudi exclouent els episodis d'un mateix pacient que es van produir en un període inferior a quatre setmanes. Es van recollir dades epidemiològiques dels pacients, el tipus de malaltia oncològica així com l'estat evolutiu de la malaltia i tractament rebut. També es va recollir informació sobre els episodis de la bacterièmia: microorganismes aïllats, lloc d'adquisició de la bacterièmia i tractaments rebuts prèviament. Durant l'ingrés hospitalari es va realitzar seguiment

diari dels pacients amb recollida de dades clíniques i evolutives. Així mateix es va registrar tota la informació en relació als tractaments antibiòtics empírics i dirigits rebuts així com d'altres maniobres terapèutiques.

Es va recollir la mortalitat global (als 30 dies) de l'episodi de bacterièmia dels dos grups (pacients neutropènics amb malalties hematològiques i amb tumors sòlids). La informació posterior a l'alta hospitalària es va obtenir mitjançant el sistema d'informació corporatiu *SAP Assistencial* comú a tots els centres de l'Institut Català de la Salut (història clínica electrònica).

6. RESULTATS

6.1. Estudi sobre l'epidemiologia, el tractament antibiòtic i l'evolució del pacient amb tumor sòlid i bacterièmia.

Bloodstream infections in patients with solid tumors. Epidemiology, antibiotic therapy and outcomes in 528 episodes in a single cancer center.

Mar Marin, Carlota Gudiol, Carol Garcia-Vidal, Carmen Ardanuy, Jordi Carratalà

Medicine (Baltimore). 2014 May; 93(3):143-9. doi: 10.1097/MD.0000000000000026.

- Estudi de l'epidemiologia de la bacterièmia en els pacients amb tumors sòlids.
- Anàlisi de les característiques clíniques dels episodis de bacterièmia en els pacients amb tumors sòlids.
- Identificació dels microorganismes causals dels episodis de bacterièmia i la presència de microorganismes multiresistents.
- Anàlisi de l'evolució i el pronòstic dels episodis de bacterièmia en els pacients amb tumors sòlids.
- Determinació dels factors pronòstics de mortalitat precoç i global de la bacterièmia en pacients amb tumors sòlids.

6.2. Estudi sobre la bacterièmia en el pacient neutropènic amb càncer i la identificació de diferències entre el pacient amb malaltia hematològica i el pacient amb tumor sòlid.

Bloodstream infections in neutropenic patients with cancer: Differences between patients with haematological malignancies and solid tumours.

Marin M, Gudiol C, Ardanuy C, Garcia-Vidal C, Calvo M, Arnan M, Carratalà J.

Journal of Infection. 2014 Nov;69(5):417-23. doi: 10.1016/j.jinf.2014.05.018. Epub 2014 Jun 21.

- Comparació de les característiques epidemiològiques i clíniques de la bacterièmia en els pacients amb malalties hematològiques i tumors sòlids.
- Anàlisi de les diferències microbiològiques entre els dos grups de subpoblacions.
- Determinació de la incidència de bacterièmia produïda per microorganismes multiresistents en els dos grups de pacients i anàlisi de les diferències.
- Anàlisi i comparació de la taxa de mortalitat dels pacients amb malalties hematològiques i la dels pacients amb tumors sòlids.

6.3. Estudi sobre els factors pronòstics de mortalitat en els pacients neutropènics amb bacterièmia i malalties hematològiques o tumors sòlids.

Factors influencing mortality in neutropenic patients with haematological malignancies or solid tumours with bloodstream infection.

M. Marin, C. Gudiol, C. Garcia-Vidal, L. Jimenez, E. Domingo-Domenech, FJ. Perez, C. Ardanuy, J. Carratalà

Clinical Microbiology and Infection. 2015 Feb 10. pii: S1198-743X(15)00289-X. doi: 10.1016/j.cmi.2015.01.029. [Epub ahead of print]

- Identificació de factors pronòstics de mortalitat global dels pacients neutropènics amb bacterièmia i malalties hematològiques o tumors sòlids.
- Anàlisi dels factors pronòstics comuns als dos grups i aquells en que difereixen.
- Avaluació de les possibles intervencions mèdiques dirigides a la modificació dels factors de risc de mortalitat identificats.

7. DISCUSSIÓ

7.1. La bacterièmia en el pacient amb tumor sòlid: epidemiologia, tractament antibiòtic i evolució de 528 casos en un centre hospitalari especialitzat en càncer.

Fins ara, tota la informació sobre bacterièmies en pacients amb tumors sòlids ha estat extrapolada d'estudis en pacients amb neoplàsies hematològiques o estudis que incloïen pacients amb neoplàsies hematològiques o tumors sòlids en un sol grup [4,12].

El present estudi és un estudi prospectiu on hi ha participat un gran nombre de pacients adults hospitalitzats i ofereix una anàlisi exhaustiva de l'epidemiologia, l'etiologia i l'evolució específicament de pacients amb tumors sòlids i bacterièmia.

Entre els aspectes epidemiològics més destacables, es va trobar que la bacterièmia estava produïda principalment en pacients amb tumors hepatobiliars i que aquests eren la principal causa de colangitis en aquests pacients, seguit del càncer de pulmó i els tumors malignes del tracte gastrointestinal inferior. Un estudi retrospectiu amb una mostra de menor grandària (157 episodis de bacterièmia) realitzat per Anatoliotaki et al [27] al 2004 va trobar la mama (22%) i el pulmó (18%), els tumors malignes primaris més freqüents com a causa de bacterièmia, mentre que els tumors hepatobiliars representaven només el 8% dels casos.

Gairebé la meitat dels nostres pacients presentaven comorbiditats i la majoria d'ells estaven rebent quimioteràpia activa en el moment de la infecció, que es va produir sobretot en l'entorn hospitalari. Cal remarcar que una gran proporció d'ells havien rebut prèviament tractament amb antibiòtics i corticosteroides i la majoria tenien dispositius implantats (pròtesis biliars, catèters urinaris, port-a-cath i catèters

venosos). Aquestes xifres van ser encara més elevades en aquells episodis causats per organismes multiresistents, en concordança amb la literatura [21].

Cal destacar que es van identificar 98 episodis de colangitis que representaven el focus d'infecció més freqüent de bacterièmia seguit per altres infeccions abdominals i les infeccions de les vies urinàries a diferència d' Anatoliotaki et al [27] que van trobar com a focus més freqüent de bacterièmia les infeccions del tracte urinari (34%). En el nostre estudi, la infecció de catèter bacterièmica va representar només el 10% del total, en contrast amb altres estudis que van incloure neoplàsies hematològiques en què la bacterièmia relacionada amb el catèter va ser més prevalent [4,6,12]. A diferència del nostre, en un estudi prospectiu realitzat amb un numero petit de pacients amb càncer, es va trobar que les infeccions de catèter eren el principal focus de bacterièmia tant en pacients amb tumors sòlids com amb neoplàsies hematològiques [25].

És destacable el fet que només el 15% dels episodis de bacterièmia en pacients amb tumors sòlids en el nostre estudi, es van produir durant la neutropènia. Aquesta troballa contrasta amb els estudis realitzats en pacients amb neoplàsies hematològiques, en què la majoria dels episodis van ocórrer durant períodes de neutropènia [4,37,39].

L'anàlisi dels agents patògens causants de bacterièmia, va revelar que els bacils gramnegatius van ser els microorganismes més freqüentment aïllats en pacients amb tumors sòlids, principalment *E. coli*, *P. aeruginosa* i *K. pneumoniae*. Entre les bacterièmies grampositives, els estreptococs del grup viridans van ser els microorganismes causals més freqüents, seguit per *S. aureus* i *Enterococcus* spp. L'augment de la prevalença dels enterococs és ben reconeguda arreu del món [3]. Els

estafilococs coagulasa-negatius van representar només el 16% de tots els bacteris grampositius la qual cosa representa una xifra molt menor en comparació amb les sèries hematològiques [2,6,12]. Un gran estudi longitudinal realitzat al Regne Unit [6] que comparava l'etiologia de les bacterièmies en pacients hematològics i oncològics va trobar un predomini de microorganismes grampositius, essent els estafilococs coagulasa negatius els bacteris més freqüents causants de bacterièmia en ambdós grups de pacients. Aquestes discrepàncies amb el nostre estudi podrien explicar-se per l'escàs ús de profilaxi antibiòtica en pacients amb tumors sòlids en el nostre hospital i la millora en les mesures de barrera a l'hora de inserir i manipular els catèters, com es posa de manifest en una recent revisió sistemàtica dels canvis en l'epidemiologia de les bacterièmies durant els darrers cinc anys [3]. De fet, les guies actuals recomanen la profilaxi antibiòtica primària amb quinolones en pacients amb neutropènies esperades profundes i perllongades (<100 neutròfils/mm³ durant > 7 dies) que correspon principalment a pacients amb neoplàsies hematològiques [1].

És important destacar que es van identificar 61 microorganismes multiresistents, sobretot Enterobacteris productors de BLEE i AMPc. Aquesta troballa és concordant amb estudis recents que han documentat un augment en la resistència als antibiòtics entre els bacils gram negatius arreu del món [13,40,41,43,45].

La majoria dels pacients va rebre tractament antibiòtic empíric, sent el més freqüent el betalactàmic+inhibidor de les betalactamases, seguit pels oximinobetalactàmics. Cal assenyalar que un 23% dels pacients va rebre un tractament antibiòtic empíric inadequat, amb una proporció més gran en aquells amb una bacterièmia causada per una soca multiresistent. D'acord amb aquests resultats, es va observar que els pacients amb organismes resistents a múltiples antibiòtics havien

rebut tractament antibiòtic empíric inadequat amb més freqüència que els pacients amb bacterièmies causades per soques sensibles i que per tant presentaven un pitjor pronòstic. Fins on sabem, només un estudi ha analitzat els resultats clínics i factors pronòstics de les bacterièmies en pacients amb tumors sòlids [27]. Els investigadors van trobar que l'administració del tractament antibiòtic empíric inicial inadequat i l'aparició de xoc van ser els únics factors de risc associats a la mortalitat. En el nostre estudi, vam trobar que els pacients amb tumors sòlids i bacterièmia tenien altes taxes de mortalitat precoç i global (del 7% i 32%, respectivament). Els únics factors de risc independents associats a la mortalitat precoç van ser el focus endògen, la presentació clínica en forma de xoc, i el tractament amb corticosteroides, mentre que la presència d'una neoplàsia crònica avançada, els corticosteroides, i el xoc es van associar significativament amb la mortalitat global. És destacable el fet que la presentació clínica en forma de xoc i el tractament amb corticosteroides es van trobar associats tant a la mortalitat precoç com a la global.

Els corticosteroides juguen un paper decisiu en la funció immune de macròfags i granulòcits així com en la funció sistèmica de les citoquines. A més, el tractament amb corticosteroides crònic suprimeix la producció de l'hormona alliberadora de corticotropina i pot induir l'atròfia adrenal. En conseqüència, les respostes suprarenals a la infecció poden ser insuficients per controlar la situació inflamatòria [38].

D'altra banda, la sèpsia greu i el xoc sèptic continuen sent importants problemes de salut en els que la velocitat i la conveniència del tractament que s'administra en les primeres hores és determinant en el pronòstic. Actualment es pensa que la relació intrínseca entre l'hoste i el microorganisme és crítica en la patogènesi del xoc sèptic, i molts factors de l'hoste influeixen en la capacitat de

desenvolupar una resposta immunitària òptima contra la infecció. Actualment, estan en estudi noves estratègies contra el xoc sèptic [47,48].

És important destacar que, segueix havent un gran dilema amb els pacients amb neoplàsies avançades cròniques si han de ser o no admesos en les unitats de cures intensives i rebre ventilació mecànica. Hi ha estudis que suggereixen que les característiques específiques del càncer, inclòs el pronòstic a llarg termini, tenen un efecte mínim en el pronòstic a curt termini durant la malaltia crítica aguda. Si la presència de metàstasis en els pacients amb tumors sòlids té algun impacte durant la malaltia crítica no està clar. La majoria d'estudis són retrospectius i tenen biaix de selecció doncs els pacients amb neoplàsies que tenen poques possibilitats terapèutiques són tractats amb mesures exclusivament pal·liatives i no van a la UCI [54].

En el nostre estudi, no es va trobar una associació estadísticament significativa entre el tractament antibiòtic empíric inadequat i el mal pronòstic, ni amb la variable temps d'antibiòtic adequat. Això va ser confirmat fins i tot després d'excloure aquells episodis causats per estafilococs coagulasa negatiu, tenint en compte que són organismes menys virulents. D'altra banda, es va observar que el tractament antibiòtic empíric inadequat es va donar en una major proporció de pacients amb bacterièmia causada per una soca multiresistent, però no es va trobar associació estadística amb una major mortalitat. No obstant això, s'ha documentat en diferents ocasions la relació entre la infecció per bacteris multiresistents i una pitjor evolució clínica [14, 21, 42, 44, 46]. Aquests resultats es poden justificar degut al fet que els pacients que van rebre tractament antibiòtic inadequat o adequat però a partir de les primeres 24 hores o inclús de les primeres 48 hores després del diagnòstic, sovint tenien infeccions no

considerades clàssicament infeccions greus (infeccions del tracte urinari, colangitis o infeccions de teixits tous). Tot i això, els nostres resultats suggereixen que els pacients que presenten factors de risc de bacterièmies causades per organismes multiresistents, com ara l'hospitalització prèvia, la presència dels dispositius, o consum previ d'antibiòtics, es podrien beneficiar d'un tractament antibiòtic empíric precoç d'ampli espectre.

Malgrat presentar una sèrie de punts forts, l'actual estudi prospectiu amb una gran cohort de pacients amb bacterièmia té algunes limitacions que han de ser reconegudes. En primer lloc, es va dur a terme en una sola institució, fet que pot no reflectir l'epidemiologia dels diferents centres i / o diferents zones geogràfiques. En segon lloc, analitzem un grup heterogeni de pacients amb tumors sòlids, que poden tenir diferents característiques epidemiològiques, clíniques i comportaments que altres pacients. Finalment, la tipificació molecular de les soques multiresistents aïllades no es va realitzar.

En conclusió, hem trobat que els pacients amb tumors sòlids i bacterièmia tenen característiques particulars: els tumors d'origen hepatobiliar i pulmonar són les neoplàsies més freqüentment implicades, i la colangitis és el focus més recurrent de les bacterièmies, causades principalment per bacils gramnegatius. Els organismes multiresistents són relativament comuns entre els pacients amb tumors sòlids i bacterièmia, especialment quan els pacients han rebut prèviament tractament amb antibiòtics o han estat hospitalitzats, i són pacients que sovint reben tractament antibiòtic empíric inadequat. La mortalitat en els pacients amb tumors sòlids i bacterièmia és alta, especialment entre els pacients amb neoplàsies avançades cròniques, aquells que reben tractament amb corticosteroides i els que tenen una

presentació clínica en forma de xoc. En aquests pacients és important l'ús apropiat dels corticosteroides i millorar les estratègies per al maneig del xoc de cara a reduir la mortalitat.

7.2. La bacterièmia en el pacient neutropènic amb càncer: identificació de diferències entre el pacient amb malaltia hematològica i el pacient amb tumor sòlid

Aquest estudi prospectiu que va comptar amb un gran nombre de pacients neutropènics amb càncer i bacterièmia, es va centrar en la identificació de les diferències entre els pacients amb neoplàsies hematològiques i en pacients amb tumors sòlids amb la finalitat de proporcionar un tractament dirigit més específic. Les principals conclusions van ser: 1) La incidència de bacterièmia en pacients amb neutropènia va ser major en pacients amb neoplàsies hematològiques que en aquells amb tumors sòlids; 2) els focus de bacterièmia van ser marcadament diferents en els dos grups; 3)) la bacterièmia va ser deguda principalment a bacils gramnegatius en ambdós grups amb *P. aeruginosa* com a principal agent causal en pacients amb tumors sòlids; 4) els bacils gramnegatius multiresistents es van aïllar amb major freqüència en el grup de malalties hematològiques; 5) la mortalitat precoç i global van ser significativament majors en els pacients amb tumors sòlids.

El nostre estudi va trobar que la incidència de bacterièmia va ser gairebé vuit vegades més gran en els pacients hematològics que en els pacients amb tumors sòlids. Aquesta conclusió està d'acord amb un ampli estudi realitzat recentment al Regne Unit, en que es va trobar una incidència 3 vegades major en els pacients amb

neoplàsies hematològiques en comparació amb els pacients amb tumors sòlids. Cal assenyalar però, que l'estudi britànic va incloure tant pacients neutropènics com no neutropènics [6], mentre que el nostre es va centrar només en els pacients neutropènics.

Una troballa important del nostre estudi va ser que la pneumònia i la infecció del tracte urinari van ser els focus d'origen de bacterièmia més freqüents en el grup de tumors sòlids, mentre que l'origen endògen i la bacterièmia relacionada amb el catèter van ser més freqüents en pacients amb neoplàsies hematològiques. El major percentatge d'infeccions de catèter de les bacterièmies dels pacients hematològics podria explicar-se per la major proporció de catèters vasculars en aquests pacients, que en la majoria de casos estaven ingressats a l'hospital a l'inici de la bacterièmia. Per contra, un altre estudi que també va incloure pacients neutropènics i no neutropènics, va trobar que la infecció del catèter va ser el principal focus de bacterièmia en ambdós grups de pacients amb càncer [52].

El nostre estudi posa de manifest la rellevància dels bacils gramnegatius com la principal causa de bacterièmia a ambdós grups; però especialment entre els pacients amb tumors sòlids. En aquests pacients *P. aeruginosa* va ser l'agent causal més freqüent, mentre que el estafilococs coagulasa-negatius van ser més freqüentment aïllats en pacients amb neoplàsies hematològiques. Aquesta troballa és concordant amb els focus més freqüents de bacterièmia identificats en cada grup de l'estudi. La literatura sobre l'etiologia de la bacterièmia en pacients amb càncer és limitada i els seus resultats són contradictoris; alguns autors han identificat els bacils gramnegatius com la principal causa de bacterièmia [28,3], però altres han identificat organismes grampositius [6,52]. No obstant això, cap d'aquests estudis inclou pacients

neutropènics i la majoria d'ells no distingeixen entre els pacients amb neoplàsies hematològiques i aquells amb tumors sòlids.

Una troballa important en el nostre estudi va ser l'aïllament més freqüent de bacils gramnegatius multiresistents en el grup de malalties hematològiques, degut principalment a Enterobacteris productors de BLEE. Aquest grup de pacients havia rebut amb més freqüència tractament antibiòtic previ que els pacients amb tumors sòlids, factor de risc conegut per al desenvolupament de resistència [53]. L'aparició de bacils gramnegatius multiresistents s'ha convertit en un important problema de salut arreu del món i és especialment preocupant en els pacients immunosuprimits amb càncer [21]. S'ha documentat en diversos estudis la relació entre la infecció per bacteris resistents i la mala evolució clínica [42-44], principalment a causa del retard en l'inici del tractament antibiòtic adequat. En aquest sentit, en el nostre estudi vam trobar que els pacients amb neoplàsies hematològiques eren més propensos a rebre tractament antibiòtic empíric inadequat, d'acord amb el major nombre d'infeccions a causa de bacils gramnegatius multiresistents d'aquest grup. A més, la taxa de mortalitat global va ser també major en els pacients infectats per un bacil gramnegatius multiresistent. És per tant important, identificar aquells pacients en risc d'infecció per una soca resistent, per tal de triar un règim d'antibiòtics òptim.

Les opcions de tractament per a les infeccions per bacils gramnegatius multiresistents són sovint limitades. Els carbapenèmics són els fàrmacs d'elecció per a les infeccions causades per microorganismes productors de BLEE, però el seu ús pot no ser apropiat en les infeccions causades per *P. aeruginosa*, *A. baumannii* o *S. maltophilia*, on la resistència als carbapenèmics és cada vegada més gran. L'elecció del tractament antibiòtic empíric inicial en pacients amb sèpsia greu en els quals se sospita

un microorganisme multiresistent és sovint un desafiament clínic, especialment en l'època actual, quan hi ha molt pocs antibiòtics nous i les combinacions d'antibiòtics solen ser necessàries. En aquest sentit, les dades epidemiològiques de la zona geogràfica, la institució i la sala d'hospitalització poden ser de gran utilitat [13,15]. Els pacients neutropènics amb càncer que presenten una història recent de colonització per un microorganisme resistent o que han estat sota pressió antibiòtica significativa es podrien beneficiar d'un tractament antibiòtic empíric que compregui una combinació d'un ampli espectre de β -lactàmics (per exemple, un carbapenèmic) més un aminoglicòsid o una fluoroquinolona. Aleshores, el tractament s'hauria de desescalar a un tractament d'espectre més estret si el laboratori de microbiologia no informa de patògens resistents o identifica un patògen concret i defineix el seu perfil de sensibilitat [15].

La mortalitat precoç i global va ser significativament major en pacients amb tumors sòlids, probablement degut a que presentaven un estadi més avançat de la seva malaltia de base. És especialment rellevant el fet que els pacients hematològics van ser admesos amb més freqüència a la UCI i van requerir més sovint ventilació mecànica invasiva. Aquesta troballa es podria justificar pel fet que el grup de pacients amb neoplàsies hematològiques va incloure pacients més joves amb un millor pronòstic global. No obstant això, el pronòstic dels pacients amb tumors sòlids ha millorat significativament en les últimes dècades. Si els pacients amb tumors sòlids en estadi avançat han de ser o no ingressats a la UCI segueix sent un tema de debat. Recentment hi ha una tendència al ingrés de pacients a la UCI d'acord amb la gravetat de la malaltia aguda en lloc de valorar exclusivament factors relacionats amb la neoplàsia [54].

Els punts forts d'aquest estudi inclouen la naturalesa prospectiva de la cohort, el gran nombre d'episodis de bacterièmia en pacients amb càncer neutropènics i la exhaustiva recopilació de dades a través d'un protocol uniforme. Malgrat això, hi ha algunes limitacions que cal tenir en compte: en primer lloc l'estudi s'ha realitzat a una sola institució i pot no reflectir l'epidemiologia dels diferents centres o diferents àrees geogràfiques i en segon lloc no s'ha realitzat cap estudi molecular dels bacils gramnegatius multiresistents.

En aquest estudi podem concloure, que es van identificar diferències significatives en l'etiologia, la resistència als antibiòtics i l'evolució clínica de la bacterièmia que es produeix en els pacients neutropènics amb tumors sòlids i en aquells amb neoplàsies hematològiques. Els bacils gramnegatius multiresistents van ser aïllats més freqüentment en pacients amb neoplàsies hematològiques, i van rebre sovint tractament antibiòtic empíric inadequat. Aquests resultats s'han de tenir en compte a l'hora d'escollir un tractament antibiòtic empíric en pacients neutropènics febrils amb tumors sòlids o tumors hematològics, per tal de donar-los un tractament més dirigit i intentar millorar el seu pronòstic.

7.3 Factors pronòstics de mortalitat dels pacients neutropènics amb bacterièmia i malalties hematològiques o tumors sòlids.

Els pacients neutropènics amb càncer constitueixen un grup heterogeni en els que les malalties de base poden pertànyer al grup de neoplàsies hematològiques o tumors sòlids i per tant el maneig terapèutic subjacent pot variar significativament. En

el nostre estudi, que va incloure a un gran nombre de pacients neutropènics amb episodis de bacterièmia documentades prospectivament durant un període de 7 anys, la taxa mortalitat global va ser del 12,1% en pacients amb neoplàsies hematològiques i el 36,3% en els pacients amb tumors sòlids.

Els factors de risc associats a una major mortalitat identificats en el nostre estudi en ambdós grups de pacients amb càncer i bacterièmia van ser la presència d'una neoplàsia avançada i el tractament amb corticosteroides. Els pacients amb càncer descontrolat tenen un major risc de mort durant la bacterièmia, un fet relacionat amb el baix performance status que sovint presenten aquests pacients. Avui dia, s'utilitzen noves estratègies pel tractament de malalties neoplàsiques, i en general el pronòstic dels pacients amb càncer està millorant. No obstant això, les complicacions infeccioses segueixen constituint una de les causes més freqüents de mort en aquests pacients. Així mateix, els corticosteroides juguen un paper decisiu en la funció immune dels macròfags i granulòcits, així com en l'expressió sistèmica de les citoquines. A més, el tractament crònic amb corticosteroides suprimeix la producció de l'hormona alliberadora de corticotropina, i pot induir l'atròfia adrenal. En conseqüència, les respostes suprarenals a la infecció poden ser insuficients per controlar la situació inflamatòria [38].

L'ingrés a UCI es va trobar que era un dels factors de risc més importants associats a la mortalitat en pacients amb neoplàsies hematològiques, mentre que això no es va objectivar en els pacients amb tumors sòlids. Aquesta troballa pot ser deguda al fet que els pacients hematològics van ser admesos amb més freqüència a la UCI i van requerir més sovint ventilació mecànica invasiva. La pregunta de si els pacients amb tumors sòlids avançats han de ser admesos a la UCI segueix sent un tema de debat.

Recentment, hi ha hagut una tendència cap a l'admissió dels pacients a la UCI d'acord amb la gravetat de la malaltia aguda i no a pas als factors relacionats amb l'estat evolutiu de la neoplàsia [54].

Una troballa important del nostre estudi va ser que les bacterièmies per bacils gramnegatius multiresistents van ser un predictor independent de mortalitat en pacients amb neoplàsies hematològiques. Les probabilitats de mort van ser gairebé quatre vegades més grans en aquest grup de pacients que en aquells amb soques sensibles. Aquest resultat està d'acord amb l'estudi de Tumbarello et al, que va realitzar un estudi retrospectiu dels factors de risc de mortalitat en pacients amb bacterièmia amb neoplàsies hematològiques. Cal assenyalar, però, que la seva població d'estudi va incloure a pacients amb i sense neutropènia [5]. En els nostres pacients, la bacterièmia per bacils gramnegatius multiresistents es va aïllar amb major freqüència en el grup de neoplàsies malignes hematològiques que en aquells amb tumors sòlids, degut principalment a enterobacteris productors de BLEE. Els pacients hematològics havien rebut més freqüentment antibiòtics prèviament que els pacients amb tumors sòlids, sent aquest un factor de risc àmpliament conegut per al desenvolupament de resistència [13]. L'aparició de bacils gramnegatius multiresistents s'ha convertit en un important problema de salut arreu del món i és d'especial preocupació entre els pacients immunodeprimits amb càncer [3,13,21]. L'associació entre una infecció per un microorganisme resistent i un pitjor pronòstic s'ha descrit anteriorment en diversos contextos, principalment degut al retard en l'inici d'un tractament antibiòtic adequat [3,21,28,43]. Aquesta relació no es va trobar en els pacients amb tumors sòlids.

Una puntuació en l'escala de risc MASCC inferior a 21 punts va resultar ser un factor de risc de mortalitat en pacients neutropènics amb neoplàsies hematològiques. D'acord amb els resultats d'aquest estudi, Klastersky et al. va reportar una mortalitat més elevada així com un major nombre de complicacions en aquest subgrup de pacients [16] En aquest context, un altre sistema de puntuació ha estat recentment desenvolupat i validat específicament per a pacients amb neoplàsies hematològiques i bacterièmia basat en alguns factors que inclouen l'edat, la insuficiència renal aguda, la neutropènia severa, la infecció nosocomial i l'índex de comorbiditat de Charlson [7].

No es va trobar una associació significativa entre el tractament antibiòtic empíric inadequat i un pitjor pronòstic en cap dels dos grups. No obstant això, cal tenir en compte que la majoria dels episodis de bacterièmia en pacients que rebien tractament antibiòtic inadequat van ser causats per estafilococs coagulasa negatius. De fet, la bacterièmia per estafilococs coagulasa negatius va resultar ser un predictor de menor mortalitat en pacients amb neoplàsies hematològiques, com s'ha esmentat en altres estudis [16,17] Aquests organismes són freqüentment resistents al tractament empíric habitual, però poques vegades són causa de mort [55].

Cal destacar que en pacients amb neoplàsies hematològiques, el tractament antibiòtic empíric combinat es va trobar que era un factor protector de mortalitat. En les darreres dècades la monoteràpia ha estat considerada tan eficaç com el tractament combinat amb aminoglicòsids [20]. No obstant això, a causa del creixent problema de les resistències, les guies recents recomanen un algoritme de desescalada amb antibiòtics o combinacions d'ampli espectre inicials en els pacients amb coneguda colonització prèvia o infecció amb patògens resistents, en els centres on els patògens resistents són freqüents així com en pacients amb presentació clínica complicada [15].

En pacients amb tumors sòlids, el xoc sèptic a l'inici de la bacterièmia es va trobar que era un important factor de risc associat a la mortalitat. Aquest resultat està d'acord amb estudis previs, que també han documentat el mal pronòstic del xoc, on la velocitat i la idoneïtat del tractament administrat durant les primeres hores pot influir clarament en l'evolució [4,15,56] No obstant això, aquest factor de risc no es va trobar associat a una major mortalitat en els nostres pacients hematològics.

Els punts forts d'aquest estudi inclouen el caràcter prospectiu de la cohort, el gran nombre d'episodis de bacterièmia en pacients neutropènics amb càncer i la recollida exhaustiva de dades per mitjà d'un protocol uniforme. Tanmateix, hi ha algunes limitacions que han de ser reconegudes. En primer lloc, aquest és un estudi d'un sol centre, en una zona geogràfica determinada. En segon lloc, igual que amb qualsevol estudi observacional, hi ha un potencial de confusió residual. Finalment, els criteris d'admissió a la UCI al nostre hospital no són homogenis.

En conclusió, determinats factors pronòstics poden ajudar a detectar els pacients amb major risc de mort. La intervenció mèdica davant d'alguns d'aquests factors podria millorar l'evolució dels pacients amb bacterièmia i neoplàsies hematològiques o tumors sòlids.

8. CONCLUSIONS

1. Estudi de la bacterièmia en el pacient amb tumor sòlid: epidemiologia, tractament antibiòtic i evolució.

- La bacterièmia en els tumors sòlids es va donar principalment en els pacients amb tumors hepatobiliars i pulmonars, essent la colangitis el focus d'infecció més freqüent.
- Els bacils gramnegatius van ser els microorganismes més freqüentment aïllats, principalment *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Klebsiella pneumoniae*.
- En el nostre estudi, la incidència de bacterièmia per microorganismes multiresistents va ser del 13%, essent els mecanismes de resistència més freqüents la producció de beta-lactamases d'espectre estès, seguit de la hiperproducció d'AmpC
- Els pacients amb bacterièmia causada per bacils gramnegatius multiresistents van rebre tractament antibiòtic empíric inadequat amb més freqüència, i van presentar un pitjor pronòstic.
- La mortalitat en els pacients amb tumors sòlids i bacterièmia és alta (32%), especialment entre els pacients amb neoplàsies avançades cròniques, aquells que reben tractament amb corticosteroides i els que tenen una presentació clínica en forma de xoc.

2. Estudi de la bacterièmia en el pacient neutropènic amb càncer: identificació de diferències entre el pacient amb neoplàsia hematològica i el pacient amb tumor sòlid.

- La incidència de bacterièmia en pacients amb neutropènia va ser vuit vegades superior en pacients amb neoplàsia hematològica que en aquells amb tumor sòlid.
- Els focus de bacterièmia van ser marcadament diferents en els dos grups; la pneumònia i el tracte urinari van ser els focus d'infecció més freqüents en el grup de tumors sòlids, mentre que l'origen endogen i la bacterièmia de catèter van ser més freqüents en pacients amb neoplàsies hematològiques.
- La bacterièmia gramnegativa va ser més freqüent en els dos grups de pacients, essent *Pseudomonas aeruginosa* l'agent causal més freqüent en els pacients amb tumors sòlids.
- Els bacils gramnegatius multiresistents es van aïllar amb més freqüència en els pacients hematològics, principalment Enterobacteris productors de beta-lactamases d'espectre estès. Aquest grup de pacients va tenir un pitjor pronòstic.
- La mortalitat precoç i global van ser significativament superiors en els pacients amb tumors sòlids.

3. Factors pronòstics de mortalitat dels pacients neutropènics amb bacterièmia i malalties hematològiques o tumors sòlids.

- La taxa de mortalitat global va ser del 12% en pacients amb neoplàsies hematològiques i del 36% en els pacients amb tumors sòlids.
- Els factors de risc de mortalitat comuns a ambdós grups de pacients van ser la presència d'una neoplàsia avançada i el tractament amb corticosteroides.
- En els pacients hematològics, l'ingrés a la UCI, la bacterièmia causada per bacils gramnegatius multiresistents i la puntuació en l'escala de risc MASCC inferior a 21 punts, van ser identificats com a factors de risc independents de mortalitat, mentre que la bacterièmia produïda per estafilococs coagulasa negatius i el tractament antibiòtic empíric combinat, van resultar factors protectors de mortalitat.
- En el grup de pacients amb tumors sòlids, a banda de la neoplàsia avançada i el tractament amb corticoides, el xoc sèptic també es va identificar com a factor associat a mortalitat.

BIBLIOGRAFIA

1. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52(4):427–431.
2. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004; 39:S327.
3. Montassier E, Batard E, Gastinne T, Potel G, de la Cochetière MFI. Recent changes in bacteraemia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. *Eur J Microbiol Infect Dis* 2013; 32(7):841-50.
4. 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* 2003; 36: 1103-10.
5. Tumbarello M, Spanu T, Caira M et al. Factors associated with mortality in bacteremic patients with hematologic malignancies. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 64(3):320-6.
6. Schelenz S, Nwaka D, Hunter PR. Longitudinal surveillance of bacteraemia in haematology and oncology patients at a UK cancer centre and the impact of ciprofloxacin use on antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2013; doi:10.1093/jac/dkt002.
7. Tumbarello M, Treca Ricci EM, Caira M et al. Derivation and validation of a scoring system to identify patients with bacteremia and hematological malignancies at higher risk for mortality. He.M.A.B.I.S (Hematological Malignancies Associated

- Bacterial Infections Surveillance) Italy. *PLoS One* 2012; 7(12):e51612. doi: 10.1371/journal.pone.0051612. Epub 2012 Dec14.
8. Hersh EM, Bodey Gp, Nies BA et al. Causes of death in acute leukemia. A ten year study of 414 patients from 1954-1963. *JAMA* 1965; 193:105-9.
 9. Tapper ML, Armstrong D. Bacteremia due to *Pseudomonas aeruginosa* complicating neoplastic disease. A progress report. *J Infect Dis* 1974; 130:S14-23.
 10. Bodey GP, Whitecar JP Jr, Middleman E et al. Carbenicillin therapy for *Pseudomonas* infections. *JAMA* 1971; 218:62-6.
 11. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KV, Bodey GP. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis*. 1997 Aug; 25(2):247-59.
 12. Gudiol C, Bodro M, Simonetti A, Tubau F, Gonzalez-Barca E, Cisnal M et al. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect* 2012; 2013 May;19(5):474-479.
 13. Gudiol C, Tubau F, Calatayud L, Garcia-Vidal C, Cisnal M, Sanchez-Ortega I et al. Bacteraemia due to multidrug-resistant gram-negative bacilli in cancer patients: risk factors, antibiotic therapy and outcomes. *J Antimicrobial Chemother* 2011; 66: 657-663.
 14. Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant Gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 813–21.
 15. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic

- patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013 Dec; 98(12): 1826-35.
16. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, Ferrant A, Rapoport B, Rolston K, Paesmans M. Bacteraemia in febrile neutropenia cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30 (Suppl 1): S51–S59.
 17. Horasan ES, Ersoz G, Tombak A, Tiftik N, Kaya A. Bloodstream infections and mortality-related factors in febrile neutropenic cancer patients. *Med Sci Monit.* 2011 May; 17(5):CR304-9.
 18. Pneumococcal pneumonia presenting with septic shock: host- and pathogen-related factors and outcomes. Garcia-Vidal C, Ardanuy C, Tubau F, Viasus D, Dorca J, Liñares J, et al. *J.Thorax.* 2010 an;65(1):77-81. doi: 10.1136/thx.2009.123612. Epub 2009 Dec 8.
 19. Falagas ME, Koletsi PK, Bliziotis IA. The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol* 2006; 55:1619–29.
 20. Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, Grozinsky-Glasberg S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6. Art. No.:CD003038.
 21. Kang CI, Kim SH, Park WB, Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, Oh MD, Choe KW. Bloodstream infections caused antibiotic-resistant Gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 760–6.

22. Elting LS, Cantor SB. Outcomes and costs of febrile neutropenia: adventures in the science and art of treatment choices. *Support Care Cancer*. 2002; 10(3):189-96. Epub 2001 Oct 11.
23. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:4851–63.
24. Wisplinghoff H, Cornely OA, Moser S, Bethe U, Stützer H, Salzberger B et al.. Outcomes of nosocomial bloodstream infections in adult neutropenic patients: a prospective cohort and matched case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003; 24(12):905-11.
25. Raad I, Hachem R, Bahna P, Chatzinikolaou, Fang X, Jiang Y et al. Sources and outcome of bloodstream infections in cancer patients: the role of central venous catheters. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007 26: 549-556.
26. Velasco E, Byington R, Martins CA, Schirmer M, Dias LM, Gonçalves VM. Comparative study of clinical characteristics of neutropenia and non-neutropenia adult cancer patients with bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25:1–7.
27. Anatoliotaki M, Valatas V, Mantadakis E, Apostolakou H, Mavroudis D, Georgoulas V et al. Bloodstream infections in patients with solid tumors: Associated factors, microbial spectrum and outcome. *Infection* 2004; 32: 65-71.
28. Samonis G, Vardakas KZ, Maraki S, Tansarli GS, Dimopoulou D, Kofteridis DP et al. A prospective study of characteristics and outcomes of bacteremia in patients with solid organ or hematologic malignancies. *Support Care Cancer* 2013 Sep; 21(9):2521-6.

29. Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med* 1971; 284:1061–5.
30. Gómez-Batiste X, Martínez-Muñoz M, Blay C, Amblàs J, Vila L, Costa X. Identification of people with chronic advanced diseases and need of palliative care in sociosanitary services: elaboration of the NECPAL CCOMS-ICO tool. *Med Clin (Barc)* 2013; 140 (6): 241-245.
31. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002; 137:791–7.
32. Munford RS. Severe sepsis and septic shock. In: Kasper DL, Braunwald E, Hanser SL et al; eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th edn. New York: McGraw-Hill, 2005; 1607-12.
33. 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* 2000; 18:3038–3051.
34. Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically, Eighth Edition: Approved Standard M07-A8. Wayne, PA: CLSI; 2009.
35. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twentieth Informational Supplement. CLSI document M100-S22. Wayne, PA. CLSI; 2012.

36. Hosmer DW, Lemeshow S. Logistic regression: variable selection. In: Hosmer DW, Lemeshow S, eds. *Applied Logistic Regression*, 2nd edn. New York, NY: John Willey & Sons, 2000.
37. Cometta A, Zinner S, de Bock R, Calandra T, Gaya H, Klastersky J et al. The International Antimicrobial Therapy cooperative Group of the EORTC. Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:445–452.
38. Cooper M, Stewart P. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003; 348:727–34.
39. González-Barca E, Fernández-Sevilla A, Carratalà J, Salar A, Peris J, Grañena A, Gudiol F. Prognostic factors mortality in cancer patients with neutropenia and bacteraemia. *Eur J Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 539–44.
40. Linares L, Cervera C, Cofán F, Linares L, Cervera C, Cofán F et al. Risk factors for infection with extended-spectrum and AmpC b-lactamase-producing Gram-negative rods in renal transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8:1000–5.
41. Oliveira AL, Souza M, Carvalho-Dias VM, Ruiz MA, Silla L, Tanaka PY. Epidemiology of bacteraemia and factors associated with multi-drug-resistant Gram-negative bacteraemia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39: 775–81.
42. Peña C, Gudiol C, Calatayud L, Tubau F, Domínguez MA, Pujol M et al. Infections due to *Escherichia coli* producing extended-spectrum b-lactamase among hospitalised patients: factors influencing mortality. *J Hosp Infect* 2008; 68:116–22.

43. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Ruíz M, Peña C et al. Community-onset bacteraemia due to ESBL-EC: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis* 2010; 50:40-8.
44. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum b-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 913–20.
45. Spanik S, Krupova I, Trupl J, Kunová A, Novotny J, Mateicka F et al.. Bacteraemia due to multiresistant Gram-negative bacilli in neutropenic cancer patients: a case-controlled study. *J Infect Chemother* 1999; 5: 180–4.
46. Trecarichi EM, Tumbarello M, Spanu T, Caira M, Fianchi L, Chiusolo P et al. Incidence and clinical impact of extended-spectrum-b-lactamase (ESBL) production and fluoroquinolone resistance in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* in patients with haematological malignancies. *J Infect* 2009; 58: 299–307.
47. Van Der Poll T, Opal S. Host-pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis* 2008; 8:32-43.
48. Angus DC, Tom Van Der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013; 21; 369(21):2063. doi: 10.1056/NEJMc1312359.
49. Lin MY, Weinstein RA, Hota B. Delay of active antimicrobial therapy and mortality among patients with bacteremia: impact of severe neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:3188–94.

50. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:4851–63.
51. Miller AN, Glode A, Hogan KR, Schaub C, Kramer C, Stuart RK et al. Efficacy and safety of ciprofloxacin for prophylaxis of polyomavirus BK virus-associated hemorrhagic cystitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011, 17: 1176-1181.
52. Raad I, Hachem R, Bahna P, Chatzinikoloau, Fang X, Jiang Y et al. Sources and outcome of bloodstream infections in cancer patients: the role of central venous catheters. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007 26: 549-556.
53. Ohmagari N, Hanna H, Gravis L, Hackett B, Perego C, Gonzalez V et al: Risk factors for infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cancer. *Cancer* 2005; 104:205-12.
54. McGrath S, Chatterjee F, Whiteley C, Ostermann M. ICU and 6-month outcome of oncology patients in the intensive care unit. *QJM* 2010 Jun; 103(6):397-403.doi: 10.1093/qjmed/hcq032. Epub 2010 Mar 15.
55. Martin MA, Pfaller MA, Wenzel RP. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia. Mortality and hospital stay. *Ann Intern Med.* 1989 Jan 1;110(1):9-16.
56. Ortega M, Marco F, Soriano M et al. Epidemiology and outcome of bacteraemia in neutropenic patients in a single institution from 1991-2012. *Epidemiol Infect.* 2014

10. ANEXOS

10.1. PROTOCOL DE RECOLLIDA DE DADES DELS EPISODIS DE BACTERIÈMIA

PROTOCOL DE RECOLLIDA DE DADES DELS EPISODIS DE BACTERIÈMIA A L'HOSPITAL DURAN I REYNALS

ICO

Número:

Història clínica:

Nom:

Cognoms:

Edat: Data naixement:

Sexe: 0. masculí; 1. femení

Malaltia de base: (annexa nº 1)

Tipus malaltia: 1.hematològica;2.tumor sòlid

Trasplantament: 0. no; 1. sí

Tipus trasplantament:

1. Auto 3. Cordó

2. Alo 4. Dual (haploidèntic + cordó)

Data trasplantament (dd, mm, aa):

Règim de condicionament:1. Mieloablatiu 2. Reduit-Mini

Tipus de donant 0.emparentat;1.no emparentat

Resposta al tractament de la malaltia de base:

0. no tractament 4. no evaluable

1. remissió completa 5. QMT pal.liativa

2. remissió parcial 6. altres (especificar):

3. fracàs

Malaltia crònica avançada: 0. no; 1. sí

(metastàsica excepte hepàtiques IQ, mama/pròstata+M1òssies i germinals; localment avançada que no es pot tractar, glioblastomes)

Presència de GVHD	0. no; 1. sí	<input type="checkbox"/>
Grau_____	Agut/crònic_____	
Localització_____		
Ha rebut quimio en els 6 mesos previs?	0. no; 1. sí	<input type="checkbox"/>
Número de tandes de quimio		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Índex del risc de la neutropènia febril MASCC : (annexa nº2)		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Índex MASCC \geq 21	0. no; 1. sí	<input type="checkbox"/>
Altres comorbiditats?	0. no; 1. sí	<input type="checkbox"/>
Quines?= 1. _____ 2. _____ 3. _____		
Data ingrés actual: (dd, mm, aa)		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Data extracció dels hemocultius:		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Dies des de l'ingrés a la bacterièmia:		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Dies des del trasplantament a la bacterièmia:		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Organisme nº 1 aïllat a l'hemocultiu: (annexa nº 3)		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Organisme nº 2 aïllat a l'hemocultiu:		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Organisme nº 3 aïllat a l'hemocultiu:		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Número d'hemocultius positius de l'episodi:		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Descripció de la bacterièmia en grups:		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1. Gram +		
2. Gram -		
3. Fongs		
4. Anaerobis		
5. Polimicrobiana		
Lloc d'adquisició de la bacterièmia:		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1. Intrahospitalària	2. Extrahospitalària	3. Health-care
Ha persistit la bacterièmia >48h des de l'inici d'un tractament correcte:		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
0. no	1. sí	2. desconegut (no nous hemos)

Localització de la infecció responsable: (annexa nº 4)	_ _
Prèvia profilaxi antibacteriana des d'almenys 3 dies abans?	_
0. no; 1. sí	
Tipus de profilaxi antibacteriana:	_
1. quinolona (quina=_____)	
2. septrin	
3. altres (quins=_____)	
Dies de profilaxi antibacteriana prèvia:	_ _
Prèvia profilaxi antifúngica des d'almenys 3 dies abans?	_
0. no; 1. sí	
Tipus de profilaxi antifúngica:	_
1. fluconazol	4. voriconazol
2. itraconazol	5. amfotericina
3. posaconazol	6. altres (quins=)
Dies de profilaxi antifúngica prèvia:	_ _
Havia rebut antibiòtics en els 30 dies previs?	_
0. no; 1. sí	
Antibiòtic nº 1 rebut prèviament: (annexa 5)	_ _ _
Antibiòtic nº 2 rebut prèviament:	_ _ _
Antibiòtic nº 3 rebut prèviament:	_ _ _
Tenia el pacient < 500 granulocits el dia de la bacterièmia?	_
0. no; 1. sí	
Número de granulocits el dia de la bacterièmia	_
1. 0 – 100	
2. 100 – 500	
3. 500 – 1000	
4. > 1000	
Número de dies previs amb < 500 granulocits:	_ _ _

Número de dies amb <500 granulocits després
de la bacterièmia:

|_|_|_|

Portador de sonda urinària > 48 hores?	0. no; 1. sí	_
Portador de via venosa > 48h?	0. no; 1. sí	_
Catèter curt > 48h?	0. no; 1. sí	_
Catèter venós llarg accés perifèric > 48h?	0. no; 1. sí	_
Catèter venós llarg accés central > 48h?	0. no; 1. sí	_
Porth-A-Cath > 48h?	0. no; 1. sí	_
Pròtesi biliar	0. no; 1. sí	_
Altres manipulacions (especificar):	0. no; 1. sí	_

En el mes previ a la bacterièmia ha rebut:

Quimioteràpia	0. no; 1. sí	_
Radioteràpia	0. no; 1. sí	_
Corticoids	0. no; 1. sí	_

En els últims 3 mesos ha rebut :

Anticossos monoclonals	0. no; 1. sí	_
Quins? = _____		
Ciclosporina	0. no; 1. sí	_
Fludarabina	0. no; 1. sí	_
Altres immunosupressors	0. no; 1. sí	_
Quins? = _____		

Ingrés en els 3 mesos previs	0. no; 1. sí	_
Ingrés a UCI els 3 mesos previs	0. no; 1. sí prèvia; 2. actual	_
Estava intubat els 7 dies previs?	0.no; 1. sí	_
Havia estat sotmès a cirurgia major el mes previ?	0. no; 1. sí	_
Ha patit infeccions prèvies durant l'ingrés actual?	0. no; 1. sí	_
Número d'infeccions de l'apartat anterior		_
Quines? = _____		

Hi ha hagut bacterièmies prèvies durant el mateix episodi? 0. no; 1. sí | |

Microrganismes= _____

Altres infeccions concomitants durant el mateix episodi? 0. no; 1. sí | |

Quines? = _____

Mucositis greu (III-IV) en els 3 dies previs 0. no; 1. sí | |

Antiàcids, bloquejants H2 o inhibidors BP 0. no; 1. sí | |

Quin? = _____

Estatines 0. no; 1. sí | | Aspirina 0. no; 1. sí | |

IECA's 0. no; 1. sí | | Betabloquejants 0. no; 1. sí | |

Nutrició enteral durant els 3 dies previs 0. no; 1. sí | |

Nutrició parenteral durant els 3 dies previs 0. no; 1. sí | |

Transfusió de plaquetes els 5 dies previs 0. no; 1. sí | |

Transfusió d'hematies els 5 dies previs 0. no; 1. sí | |

Temperatura $\geq 38^{\circ}$ C el dia de la bacterièmia 0. no; 1. sí | |

Temperatura = | | | |

TA < 90 mmHg 0. no; 1. sí | | Xoc (Inotrops) 0. no; 1. sí | |

Metàstasis sèptiques 2es a la bacterièmia 0. no; 1. sí | |

Quines? = _____

Ha rebut ttment antibiòtic empíric per l'episodi actual? 0. no; 1. sí | |

Correcte segons els resultats microbiològics? 0. no; 1. sí | |

Antibiòtic nº 1 empíric: (annex nº6) | | | |

Antibiòtic nº 2 empíric: | | | |

Antibiòtic nº 3 empíric: | | | |

Antibiòtic nº 1 segons resultats microbiològics: | | | |

Antibiòtic nº 2 segons resultats microbiològics: | | | |

Antibiòtic nº 3 segons resultats microbiològics: | | | |

Dies fins inici de l'ATB correcte | | | |

Dies totals d'antibiòtics per l'episodi de bacterièmia: | | | |

S'han realitzat procediments mecànics? 0. no; 1. sí | |

Tipus de procediment:		I_
1. retirada de catèter	2. retirada s vesical	
3. drenatge	4. cirurgia major	
5. altres (quins? = _____)		
S'han administrat factors de creixement?	0. no; 1. sí	I_
Quin? = _____		
Ha requerit ingrés a la UCI?	0. no;1.sí	I_
IOT?	0. no;1.sí	I_
S'ha curat l'episodi infecció?	0. no; 1. sí; 2. desconegut	I_
Èxitus en els 30d després de la bacterièmia	0. no; 1. sí; 2. desconegut	I_
Causa de l'èxitus	0. no relacionada; 1. atribuïble	
	2. contribuïble; 3. desconegut	I_
Descriure causa probable de mort =		
Nº de dies des de la bacterièmia a la mort	I_	Data d'èxitus I_
Recidiva/ recurrència de la bacterièmia	0. no; 1. sí; 2. desconegut	I_
Altres complicacions durant l'ingrés	0. no; 1. sí	I_
Quines? =	1. _____	2. _____
	3. _____	
Data d'alta		I_

Resistència antibiòtica (afegir el full de micro)

0. no

1. EG viridans	peni I ó R	0. no; 1. sí	I_
2. <i>S. pneumoniae</i>	peni I ó R	0. no; 1. sí	I_
3. <i>S. aureus</i>	SARM	0. no; 1. sí	I_
4. Enterococ	vanco R	0. no; 1. sí	I_
5. <i>E. coli</i>	Quinolones I o R	0. no; 1. sí	I_
6. <i>P. aeruginosa</i>	Quinolones I o R	0. no; 1. sí	I_
7. <i>E. coli</i>	productor BLEES	0. no; 1. sí	I_
8. <i>Klebsiella</i>	productor BLEES	0. no; 1. sí	I_
9. Altre BGN	productor BLEES	0. no; 1. sí	I_
10. <i>P. aeruginosa</i>	multiresistent	0. no; 1. sí	I_
11. <i>S. pneumoniae</i>	Quinolones I o R	0. no; 1. sí	I_
12. Enterobactèria	Quinolones I o R	0. no; 1. sí	I_
13. Altres (descriure quina)		0. no; 1. sí	I_
14. Enterobac AMP-c cromosòmica desreprimida		0. no; 1. sí	I_
15. ABAU multiresistent		0. no; 1. sí	I_
16. Desconegut per falta d'antibiograma		0. no; 1. sí	I_
17. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		0. no; 1. sí	I_
18. Enterococ	Ampicilina R	0. no; 1. sí	I_

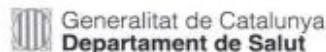
COMENTARIS

10.2. ESCALA DE MASCC (Índex predictiu del risc de la neutropènia febril)

CARACTERÍSTIQUES	PUNTUACIÓ
Activitat de la malaltia:	
✓ No o símptomes lleus (GI)	5
✓ Símtomes moderats (GII, III, IV)	3
No hipotensió ($\geq 90/50$)	5
No MPOC	4
Tumor sòlid o neoplàsia hematològica sense infecció fúngica prèvia	4
Pacient ambulatori	3
No deshidratació (exploració física, urea normal, diüresi)	3
Edat < 60 anys	2

Índex ≥ 21 (màxim 26) prediu un risc baix de complicacions severes (< 10%).

10.3. CERTIFICAT D'APROVACIÓ DEL COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA



INFORME DEL COMITÈ ÈTIC DE INVESTIGACIÓ CLÍNICA SOBRE PROJECTOS DE INVESTIGACIÓ

El Comitè Ètic de Investigació Clínica del Hospital Universitari de Bellvitge, mediante el procedimiento de evaluación rápida de la documentación contemplado en los Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) del Comité (esta aprobación constará en el Acta 19/13 de fecha 07/11/13), tras examinar toda la documentación presentada sobre el proyecto de Tesis Doctoral con nuestra ref. **PR328/13**, titulado:

"CARACTERÍSTIQUES, ETIOLOGIA, RESISTÈNCIA ANTIBIÒTICA, I FACTORS PRONÒSTICS DE LA BACTERIÈMIA EN EL PACIENT AMB CÀNCER"

De la Dra. Maria del Mar Marín Melià (Dirigida por el Dr. Jordi Carratalá Fernández del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitari de Bellvitge - IDIBELL) del Servicio de Oncología Médica del ICO – IDIBELL, como DOCTORANDA, ha acordado dar INFORME FAVORABLE al mencionado proyecto.



Fdo. Dr. Enric Sospedra Martínez
Secretario del CEIC

L'Hospitalet de Llobregat, 6 de Noviembre de 2013



