

# ESTUDIO FINITE:

*Evaluación y validación de los factores de riesgo de complicaciones en pacientes aparentemente estables con neutropenia febril y tumores sólidos*

Fecha: 12 de abril de 2012.

Versión: 4.0

**Promotor:** Sección de cuidados continuos,  
de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).



## ÍNDICE

### 1 RESUMEN

- 1.1 IDENTIFICACIÓN DEL PROMOTOR Y DIRECCIÓN
- 1.2 TÍTULO DEL ESTUDIO
- 1.3 INVESTIGADOR COORDINADOR Y DIRECCIÓN
- 1.4 TIPO DE CENTROS DONDE SE PREVÉ REALIZAR EL ESTUDIO
- 1.5 CEIC QUE LO EVALÚA
- 1.6 OBJETIVO PRINCIPAL
- 1.7 DISEÑO
- 1.8 ENFERMEDAD O TRASTORNO EN ESTUDIO
- 1.9 POBLACIÓN EN ESTUDIO Y NÚMERO TOTAL DE SUJETOS
- 1.10 CALENDARIO
- 1.11 FUENTE DE FINANCIACIÓN
- 1.12 DATOS DEL PROMOTOR
- 1.13 IDENTIFICACIÓN DEL MONITOR DEL ESTUDIO
- 1.14 DATOS SOBRE LOS INVESTIGADORES COLABORADORES

### 2 INTRODUCCIÓN

- 2.1 NEUTROPENIA FEBRIL Y ESTRATIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO
  - 2.1.1 Modelos pronósticos
  - 2.1.2 El tratamiento adaptado al riesgo
- 2.2 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO FINITE



### **3 OBJETIVOS**

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

### **4 FUENTE DE INFORMACIÓN Y ÁMBITO**

### **5 DISEÑO DEL ESTUDIO**

5.1 TIPO DE ESTUDIO

5.2 DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN

5.2.1 Criterios de inclusión

5.2.2 Criterios de exclusión

5.3 PERÍODO DE OBSERVACIÓN

5.4 DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

### **6 VARIABLES DEL ESTUDIO**

6.1 Variable principal

6.2 Variables secundarias

### **7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

7.1 ASPECTOS GENERALES DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO

7.2 ASPECTOS ESPECÍFICOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO

7.2.1 Construcción de la escala

7.2.2 Validación de la escala



7.2.3 Comparación entre el modelo MASCC, CISNE y nueva escala

## **8 ASPECTOS ÉTICOS**

8.1 CONSIDERACIONES GENERALES

8.2 EVALUACIÓN BENEFICIO-RIESGO

8.3 HOJA DE INFORMACIÓN Y FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO

8.4 CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

8.5 INTERFERENCIA CON LOS HÁBITOS DE PRESCRIPCIÓN DEL MÉDICO

## **9 CONSIDERACIONES PRÁCTICAS**

9.1 PLAN DE TRABAJO

9.2 PROCESO Y ALMACENAMIENTO DE DATOS

9.3 COMUNICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS

9.4 CONDICIONES DE PUBLICACIÓN

9.5 RESPONSABILIDADES DEL PROMOTOR

9.6 RESPONSABILIDADES DEL INVESTIGADOR COORDINADOR

9.7 RESPONSABILIDADES DEL INVESTIGADOR

**ANEXO 1. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS**

**ANEXO 2. COMPROMISO DEL INVESTIGADOR**

**ANEXO 3. COMPROMISO DEL INVESTIGADOR COORDINADOR**

**ANEXO 4. CONFORMIDAD DEL CEIC**

**ANEXO 5. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

**ANEXO 6. FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**ANEXO 7. FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO ORAL ANTE TESTIGOS**

**BIBLIOGRAFÍA**



## 1 RESUMEN

### 1.1 IDENTIFICACIÓN DEL PROMOTOR Y DIRECCIÓN

Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Sección de Cuidados Continuos.

Calle Velázquez nº 7 planta 3ª

28001 Madrid

Tel: 91 577 52 81

Fax: 91 436 12 59

### 1.2 TÍTULO DEL ESTUDIO

“Evaluación y validación de los factores de riesgo de complicaciones en pacientes aparentemente estables con neutropenia febril y tumores sólidos”.  
Estudio FINITE-RISK.

### 1.3 INVESTIGADORES COORDINADORES Y DIRECCIÓN

Coordinador:

Dr. Alberto Carmona Bayonas

Hospital Universitario Morales Meseguer

Calle Marqués de los Vélez, s/n

30008 Murcia

Email: [alberto.carmonabayonas@gmail.com](mailto:alberto.carmonabayonas@gmail.com)

Coordinadora técnico-científica:

Dra. Paula Jiménez Fonseca

Hospital Universitario Central de Asturias

Calle Celestino Villamil, s/n

33006 Oviedo



Email: [palucaji@hotmail.com](mailto:palucaji@hotmail.com)

Coordinador técnico-científico:

Dr. Juan Antonio Virizuela Echaburu

Sección de Cuidados Continuos de la Sociedad Española de  
Oncología Médica

Hospital Universitario Virgen de la Macarena,

Avenida Doctor Fedriani, 3

41009 Sevilla

Email: [javirizuelae@seom.org](mailto:javirizuelae@seom.org)

## **1.4 TIPO DE CENTROS DONDE SE PREVÉ REALIZAR EL ESTUDIO**

El estudio se desarrollará en 30 servicios o unidades de Oncología Médica de todo el territorio español.

## **1.5 CONFORMIDAD DEL CEIC**

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Morales Meseguer de Murcia, y tendrá que ser evaluado por los comités de cada centro participante, según proceda. La conformidad del CEIC figura en el anexo 4.

## **1.6 OBJETIVO PRINCIPAL**

Desarrollar de manera prospectiva un modelo pronóstico de neutropenia febril en pacientes con tumores sólidos, con aparente estabilidad clínica en la presentación del episodio.



## 1.7 DISEÑO

Estudio multicéntrico, prospectivo, observacional, no comparativo y de cohorte única.

## 1.8 ENFERMEDAD O TRASTORNO EN ESTUDIO

Neutropenia febril en pacientes con tumores sólidos tratados con quimioterapia convencional.

## 1.9 POBLACIÓN EN ESTUDIO Y NÚMERO TOTAL DE SUJETOS

Pacientes ambulatorios con neutropenia febril, tumores sólidos y aparente estabilidad clínica en el inicio del episodio, que cumplan los criterios de selección del apartado 6.2

El tamaño muestral previsto es de 1300 pacientes.

## 1.10 CALENDARIO

Se prevé el siguiente calendario (en total el estudio durará 24 meses desde la inclusión del primer paciente). Los tiempos descritos en este apartado, pueden verse modificados por los plazos del proceso administrativo de puesta en marcha del estudio:

- Presentación del estudio al CEIC: diciembre de 2011
- Periodo de inclusión: mayo de 2012-abril de 2014
- Cierre de la base de datos: abril de 2014
- Análisis estadístico: mayo de 2014
- Informe definitivo final: junio de 2014



### **1.11 FUENTE DE FINANCIACIÓN**

En este estudio no se contempla la remuneración a los investigadores ni a los profesionales involucrados en la recogida de datos. Puesto que el estudio es una recogida de datos, sin intervención sobre el paciente, no se contempla una financiación específica. No obstante, se contempla la posibilidad de que en el futuro se puedan obtener fondos para alguno de los posibles costes que podría acarrear el estudio en alguna de sus fases, como por ejemplo, la realización del análisis estadístico. El promotor del estudio, la Sección de Cuidados Continuos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) garantiza la no interferencia de cualquier fuente de financiación en los procesos de selección de los casos, análisis de la información y/o presentación de resultados, o cualquier otro proceso que pueda incidir en los resultados del estudio y su difusión.

### **1.12 DATOS DEL PROMOTOR**

Sección de Cuidados Continuos

Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)

Calle Conde de Aranda, 20 5º D  
28001 Madrid

Tel: 91 577 52 81

Fax: 91 436 12 59

[seom@seom.org](mailto:seom@seom.org)

### **1.13 IDENTIFICACIÓN DEL MONITOR DEL ESTUDIO**

Pendiente de determinar. Se enviará en documento adjunto.

### **1.14 DATOS SOBRE LOS INVESTIGADORES COLABORADORES**

Pendiente de determinar. Se enviarán en documento adjunto.



## 2 INTRODUCCIÓN

La neutropenia febril es una complicación frecuente en pacientes tratados con quimioterapia. La mayoría de los episodios se solucionan con agentes antimicrobianos, pero todavía un porcentaje de pacientes sufre complicaciones graves, y la mortalidad es aún significativa en algunos escenarios de alto riesgo (Sipsas *et al*, 2005). En los últimos años, se han desarrollado estrategias de tratamiento individualizado, que se basan en la predicción del riesgo de complicaciones.

### 2.1.1 Modelos pronósticos

Los modelos pronósticos de Talcott y de MASCC fueron desarrollados para predecir la gravedad de los episodios de neutropenia febril, con el objetivo último de definir un grupo de bajo riesgo que pudiera ser candidato a una reducción en el tratamiento de soporte (Klastersky *et al*, 2000; Talcott *et al*, 1988).

El modelo MASCC evaluó a 1531 pacientes pertenecientes a 15 países diferentes. Alrededor de la mitad de los pacientes tenía una neoplasia hematológica y un porcentaje significativo tenía complicaciones establecidas al inicio del episodio febril. El estudio multivariante encontró 8 factores de riesgo independientes, con los que se construyó un sistema de puntuación, tal y como indica la tabla 1.

Categoría	Peso
Paciente asintomático o con síntomas leves	5
No hipotensión	5
No EPOC	4
Tumor sólido o no infección fúngica invasiva	4
Paciente ambulatorio	3
Síntomas moderados	3
No deshidratación	3
Edad <60 años	2

Tabla 1. El modelo MASCC. La puntuación máxima del score es 26, y una puntuación MASCC  $\geq 21$  identifica a los pacientes de bajo riesgo con un valor predictivo positivo del 91%, especificidad del 68% y sensibilidad del 71% (Klastersky *et al*, 2000). El modelo de MASCC ha sido validado varias veces y es más preciso que el de Talcott (Uys *et al*, 2004; Talcott *et al*, 1992).



### 2.1.2 El tratamiento adaptado al riesgo

El conocimiento de que el riesgo de complicaciones no es homogéneo ha llevado a que distintos grupos de investigación propongan estrategias de tratamiento menos intensivo en pacientes seleccionados. Estas estrategias incluyen el tratamiento en el domicilio y/o la terapia oral.

Diversos estudios han comparado el tratamiento oral frente al intravenoso en pacientes no de alto riesgo. El resumen de todas estas experiencias es que no hay diferencias en cuanto a mortalidad, tasa de respuesta y efectos adversos (Vidal *et al*, 2004). Además diversos ensayos aleatorizados han mostrado que el tratamiento ambulatorio es una opción factible en esta población. Un metanálisis reciente (Teuffel *et al*, 2011) muestra el tratamiento oral-ambulatorio no es menos seguro que el hospitalario, aunque la heterogeneidad de las muestras y las diferentes estrategias empleadas, dificultan la interpretación de los resultados. Por lo tanto, según la guía clínica de neutropenia febril de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) (Freifeld *et al*, 2011), el tratamiento domiciliario puede ser contemplado en casos cuidadosamente seleccionados, de bajo riesgo, y sin foco infeccioso grave.

## 2.2 Justificación del estudio FINITE

En la práctica clínica aún persisten algunos problemas que dificultan el tratamiento basado en el riesgo. La construcción y las sucesivas validaciones del modelo MASCC emplearon muestras heterogéneas de pacientes con tumores sólidos, leucemia aguda y trasplante de médula. Cada uno de los grupos difiere en sus rasgos basales, y eso determina un escenario diferente en cada caso (Nakagawa *et al*, 2009; Rossini *et al*, 1994).

En el caso del estudio MASCC, el espectro clínico de los episodios incluidos abarcó desde pacientes “aparentemente estables” hasta enfermos “claramente inestables” al inicio (Klastersky *et al*, 2000; Talcott *et al*, 1988). Así, la variable hipotensión del modelo MASCC define por sí misma una situación de sepsis grave (Nguyen *et al*, 2006), y ello apunta a un escenario de alto riesgo, en el que el modelo no cambia las decisiones médicas. De hecho, existen series prospectivas en las que la precisión del modelo MASCC fue subóptima en algunos subgrupos de pacientes con bajo riesgo (Klastersky *et al*, 2006).

En contraste, a la hora de decidir un tratamiento oral-ambulatorio, la situación más común que encuentra un oncólogo médico es: (1) un paciente ambulatorio, (2) un tumor sólido, (3) una quimioterapia de intensidad



moderada, (4) la ausencia de una inmunosupresión profunda, y (5) una aparente estabilidad clínica (Talcott *et al*, 1988). En esta situación, el riesgo de complicaciones está entre el 6 y el 15% (Klastersky *et al*, 2000; Klastersky *et al*, 2006; Talcott *et al*, 2011). Sin embargo, aunque este grupo es el menos vulnerable, la decisión de reducir el soporte hace que las consecuencias de una mala estratificación sean relevantes. En conjunto, se aprecia que aún hay margen para mejorar la clasificación pronóstica de estos pacientes.

Una de las opciones es estudiar una población más homogénea, y utilizar el enfoque pragmático de la asistencia rutinaria del síndrome febril en el Servicio de Urgencias. En esta situación, los pacientes con criterios de gravedad (deterioro hemodinámico, insuficiencia orgánica, infecciones graves, etc.) reciben de forma automática un tratamiento urgente. El modelo MASCC no es útil en situaciones de inestabilidad como éstas, porque las circunstancias clínicas ya son evidentes, y el manejo siempre es intensivo. Por el contrario, el auténtico reto es identificar al grupo de enfermos que parecen “sanos y estables” en la presentación del episodio, pero un tiempo después desarrollan una “complicación inesperada”. Esta circunstancia puede ser relativamente frecuente en neutropenia febril, debido a la sutileza clínica inicial que se asocia con la inmunosupresión (ausencia de respuesta inflamatoria). Por tanto, en este segundo subgrupo, un modelo pronóstico tiene una gran relevancia clínica, pero curiosamente, no hay muchos datos en la literatura sobre este tipo de pacientes (Moon *et al*, 2009).

Por ello, desde un punto de vista pragmático, nuestro grupo se planteó un estudio previo que evaluara un enfoque basado en los métodos generales de manejo del síndrome febril en el Servicio de Urgencias. De acuerdo con ese criterio, se analizó retrospectivamente una serie consecutiva de 861 casos de neutropenia febril, que fueron atendidos en Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, de Murcia, entre 1996 y 2004. Dichos pacientes fueron divididos de manera objetiva en dos categorías:

- Grupo ASP (*apparently stable patients*)
- Grupo CUP (*clearly unstable patients*)

El grupo ASP es el más importante numéricamente, lo que está de acuerdo con el resto de series (Talcott *et al*, 1988). El 80% de los enfermos con tumores sólidos y neutropenia febril que se atienden en un Servicio de Urgencias son ASP, y su tasa de complicaciones inesperadas es del 7.3% en nuestra serie (Carmona-Bayonas *et al*, 2011). Esta cifra está dentro de la definición de bajo riesgo de MASCC, y también es coherente con lo que dice el resto de la literatura (Talcott *et al*, 2011).

Una de las observaciones más interesantes del estudio fue que el modelo MASCC tenía una baja capacidad de discriminación en este tipo de muestra



previamente seleccionada, ya que la mayoría de los pacientes *ASP* tenían a la vez una puntuación MASCC  $\geq 21$  (bajo riesgo). Además, el rendimiento pronóstico de este modelo fue aparentemente malo, como sugiere que el 64% de los pacientes con complicaciones tuvieran un “MASCC de bajo riesgo”.

De manera general, esto no fue inesperado porque: (1) el grupo *ASP* es distinto de la población analizada en el propio estudio MASCC (Klastersky *et al*, 2000), y (2) los factores de riesgo de la neutropenia febril no están representados de manera homogénea en todo su espectro clínico. En concreto, la baja sensibilidad se explica porque dentro del grupo *ASP* no hay ningún paciente hipotenso, con IFI previa, o ingresado antes del episodio. La carga de enfermedad en el modelo MASCC es una variable dicotómica. Así, al no contener pacientes ingresados, con criterios de gravedad, o con leucemias agudas, el resto de variables del índice MASCC (ver la tabla 1), salvo el EPOC, fueron relativamente infrecuentes, y por tanto, tuvieron poca utilidad para discriminar entre unos casos y otros. Este hallazgo nos advierte del peligro de extrapolar unos criterios pronósticos en una muestra diferente a aquella en la que fueron desarrollados, porque puede existir una falta de validez externa.

Aunque este método de clasificación (*CUP* versus *ASP*) identifica a un grupo de bajo riesgo, nuestro análisis generó la hipótesis de que algunas variables adicionales permitían mejorar aún más la clasificación pronóstica (Carmona-Bayonas *et al*, 2011). En la serie del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca encontramos que una combinación sistemática de comorbilidades, variables biológicas y datos de toxicidad, parecían mejorar la predicción del riesgo. Las 6 variables independientes de aquel estudio retrospectivo dieron lugar a un índice que hemos denominado CISNE (acrónimo de cálculo de inestabilidad en neutropenia febril) (tabla 2).

**Tabla 2.** Factores de riesgo de complicaciones en el estudio CISNE (Carmona-Bayonas *et al*, 2011)

Variable	OR	IC 95%	p
ECOG $\geq 2$	2.40	1.03 – 5.55	0.041
EPOC	4.45	1.95 – 10.17	<0.0001
Cardiopatía crónica	6.47	1.60 – 26.15	0.009
Estomatitis grado NCI $\geq 2$	2.59	1.15 – 5.81	0.02
Monocitos <200/mm <sup>3</sup>	2.29	1.04 – 5.07	0.04
Hiperglucemia de estrés *	3.06	1.43 – 6.54	0.004



La hiperglucemia de estrés se define como una glucemia  $\geq 121$  mg/dl en pacientes en los que se han descartado otras causas farmacológicas o clínicas de hiperglucemia ( $\geq 250$  mg/m en diabéticos)

El modelo CISNE se deriva de una muestra retrospectiva de un único centro, y por tanto, no puede ser aplicado aún en la práctica clínica, hasta que no haya datos prospectivos multicéntricos que confirmen su utilidad. Sin embargo, todas las variables poseen un substrato biológico conocido.

Así, varios estudios han demostrado que la situación funcional es un rasgo pronóstico adverso (Talcott *et al*, 2004; Klastersky *et al*, 2006; Sanz *et al*, 2002; Escalante *et al*, 1996). El EPOC es un factor de riesgo conocido en neutropenia febril, y se asocia con infecciones severas y con insuficiencia respiratoria aguda (Klastersky *et al*, 2000). La estomatitis grave puede predisponer a una bacteriemia (Bochud *et al*, 1994). Además la incapacidad para tragar es una de las causas que justifican la hospitalización, o el reingreso de los pacientes incluidos en protocolos de tratamiento ambulatorio (Rubenstein *et al*, 1993; Talcott *et al*, 1994; Mullen *et al*, 1999).

La monocitopenia es un factor predictivo de bacteriemia en población pediátrica (Rackoff *et al*, 2000), y su aparición precoz se correlaciona con una neutropenia más intensa en adultos (Oguz *et al*, 2006). Finalmente, la hiperglucemia de estrés es común en pacientes críticos, en los que constituye un factor predictivo de complicaciones (Dandona *et al*, 2003). Un ensayo randomizado ha mostrado que el tratamiento intensivo con insulina reduce la morbilidad y la mortalidad en este escenario (Van der Berghe *et al*, 2001).

Por tanto, el grupo ASP tiene un pronóstico favorable, pero el modelo CISNE genera la hipótesis de que una combinación de variables obtenidas de distintos ámbitos (comorbilidad, toxicidad, reactantes de fase aguda, etc) podría aportar información más precisa en un síndrome caracterizado por la sutileza clínica.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

El presente estudio tiene como objetivo principal la generación y validación de un nuevo modelo pronóstico de neutropenia febril, en una muestra prospectiva y multicéntrica, que incluya a pacientes ambulatorios, con tumores sólidos y aparente estabilidad clínica. Ello implicará la construcción de una escala de riesgo clínicamente relevante para la toma de decisiones. El modelo resultante se denominará FINITE-RISK.



### 3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

Los objetivos secundarios son:

- La comparación directa de modelo FINITE-RISK, con el índice MASCC (Klastersky *et al*, 2000), la clasificación de Talcott (Talcott *et al*, 1988) y el modelo CISNE (Carmona-Bayonas *et al*, 2011)
- El desarrollo de una herramienta sencilla que permita la estimación ponderada y rápida del pronóstico individual en el Servicio de Urgencias.
- Descripción clínica y pronóstica de la bacteriemia y de la neumonía asociada a la recuperación de neutrófilos en el grupo de ASPs.
- Descripción clínica y pronóstica del grupo ASP.

### 4 FUENTE DE INFORMACIÓN Y ÁMBITO

La información será obtenida durante el episodio de neutropenia febril, mediante valoración clínica directa, historia clínica y revisión de las exploraciones complementarias.

### 5 DISEÑO DEL ESTUDIO

#### 5.1 Tipo de estudio.

Se trata de un estudio observacional, sin intervención, multicéntrico y prospectivo. Se han planeado dos cohortes anidadas, una de derivación con 1000 sujetos, y otra cohorte de validación de 300 sujetos más, ambas con los mismos criterios de admisión. Las dos cohortes no están identificadas ni diferenciadas en la fase experimental del estudio y son conformadas, mediante muestro aleatorio estratificado por centros, al final del reclutamiento, durante la fase de análisis.

#### 5.2 Definición de la población

Los pacientes con neutropenia febril que lleguen al Servicio de Urgencias se clasificarán en dos categorías: (1) pacientes claramente inestables (CUP), y (2) pacientes aparentemente estables (ASP). El grupo CUP incluye a todos los



pacientes con cualquiera de estos rasgos en el momento del diagnóstico de la neutropenia febril:

1. Insuficiencia orgánica aguda (renal, cardíaca, respiratoria...) secundaria al episodio febril, o descompensación de una insuficiencia crónica previa.
2. El shock séptico, y la hipotensión (TAS <90 mm Hg) al inicio.
3. Las infecciones extensas conocidas al inicio (neumonía, celulitis >5cm, sospecha de tiflitis y/o apendicitis, meningitis y pielonefritis).
4. Otras complicaciones graves asociadas, que constituyan un criterio de ingreso por sí mismas (tromboembolismo pulmonar, arritmias, hemorragias...), y representen una fuente de inestabilidad clara.

Para que un paciente se considere CUP, estas situaciones tienen que ocurrir en un intervalo situado entre el inicio del cuadro febril, y el diagnóstico de la fiebre neutropénica. Este último punto se define como el momento en el que se evalúa al enfermo con las exploraciones pertinentes (como mínimo, hemograma, bioquímica y radiografía de tórax), y como mucho puede ser un periodo de 3 horas desde la llegada al Servicio de Urgencias.

El resto de pacientes se consideran ASP, y sus complicaciones posteriores al momento del diagnóstico de la neutropenia febril, o más allá de 3 horas, ya no definen un estado CUP, sino un "ASP con complicaciones inesperadas". Los datos clínicos de todos los pacientes ASP serán recogidos para analizar sus "complicaciones inesperadas". De acuerdo con el planteamiento del estudio, los pacientes CUP no serán analizados. Se define una "complicación inesperada" de acuerdo con el criterio de MASCC (Klastersky *et al*, 2002, ver también en epígrafe 6.1). En el caso de que haya varias complicaciones, la más precoz es la que define el caso.

### 5.2.1 Criterios de inclusión

- Paciente adulto ( $\geq 18$  años), ambulatorio, que cumplan la siguiente definición de neutropenia febril: fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  en 1 hora, neutropenia  $\leq 500/\text{mm}^3$  (o un recuento menor de  $\leq 1000/\text{mm}^3$ , con un descenso esperado de  $\leq 500/\text{mm}^3$ ).
- Paciente con tumor sólido y quimioterapia de intensidad leve o moderada.
- Paciente aparentemente estable (ver en párrafo 6.2).
- Si un paciente en el periodo de inclusión ha presentado más de un episodio de neutropenia febril se recogerá el episodio asociado con una complicación si está ocurriese, o en su defecto, el primer episodio que se produzca.

### 5.2.2 Criterios de exclusión

- Pacientes que desarrollan neutropenia febril en el contexto de un ingreso previo por otra patología.



- Leucemias agudas, y/o tratamientos con esquemas de inducción y consolidación que se emplean de forma típica en esta patología.
- Transplantes de médula ósea (autólogos o alogénicos).
- Los linfomas pueden ser incluidos sólo si han recibido quimioterapia tipo CHOP ( $\pm$  rituximab), y por tanto, se excluyen otros esquemas como el protocolo de McGrath, el esquema Burkimab, y otros esquemas de altas dosis equivalentes.
- El tratamiento oral y ambulatorio del episodio se permite a discreción del investigador, pero el episodio se debe excluir si el estudio y la terapia no se hacen conforme a las recomendaciones de las guías clínicas de la IDSA (Freifeld et al, 2011).
- Pacientes en los que el modelo MASCC, CISNE, o el modelo experimental no puedan evaluarse.
- Se excluye a los pacientes CUP (claramente inestables), considerando como tales a aquellos en los que la complicación o la infección grave acontece antes del diagnóstico de la neutropenia febril (ver párrafo 6.2).
- Pacientes con un episodio de neutropenia febril diagnosticado fuera del hospital donde está su servicio de Oncología Médica de referencia, sin acceso del oncólogo a una exploración física, anamnesis y recogida de constantes y analítica del paciente en las primeras 24 horas desde el diagnóstico.
- Se excluyen los sucesivos episodios de neutropenia febril que se produzcan en un mismo paciente durante el periodo de inclusión, salvo que en un episodio más reciente ocurra por una complicación inesperada. En tal caso se recogerá también este episodio.
- Pacientes que no otorguen su consentimiento informado por escrito.

### 5.3 PERÍODO DE OBSERVACIÓN

El periodo de observación tendrá una duración mínima de 7 días, a contar desde la llegada al Servicio de Urgencias y/o hasta la resolución completa del episodio. Ello se define como la desaparición de toda clínica infecciosa, con recuperación de la neutropenia ( $>1500$  neutrófilos/ $\text{mm}^3$ ) y la ausencia de fiebre durante 48 horas.

Si el paciente recibe el alta precoz, o se trata de entrada en la casa, este periodo de observación incluirá un componente de observación en el domicilio, hasta la recuperación del episodio, y con un mínimo de 7 días.

### 5.4 DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

El cálculo del tamaño muestral se realiza de acuerdo con el criterio publicado por Peducci *et al*, 1996, que contempla 10 eventos por cada variable independiente del modelo final. Por lo tanto, teniendo en cuenta una estimación de complicaciones inesperadas del 6%, basada en los datos de los estudios previos (Klastersky *et al*, 2000; Carmona-Bayonas *et al*, 2011), el tamaño muestral mínimo que se necesita para construir un modelo de 6 covariables será de 1000 pacientes. Para el grupo de validación se utilizará



una muestra que tenga el 30% del tamaño del grupo de derivación: 300 sujetos. Por lo tanto, el tamaño total será de 300 sujetos, válidos para el análisis.

## 6 VARIABLES Y FACTORES DEL ESTUDIO

### 6.1 Variable principal

La variable principal del estudio es la aparición de complicaciones consideradas graves, según un criterio usualmente aceptado (Klastersky *et al*, 2000). Se considera que el paciente ha tenido una complicación grave en caso de que se observen los siguientes eventos: insuficiencia respiratoria aguda, hipotensión, insuficiencia renal aguda, síndrome confusional agudo, insuficiencia cardíaca aguda, hemorragia que requiere transfusión, abdomen agudo, arritmia, coagulación intravascular diseminada, angina de pecho, muerte, o cualquier otra situación considerada grave y de nueva aparición por el investigador.

### 6.2 Variables secundarias

La selección de variables se realizó mediante la revisión de la literatura y los datos de estudios previos (Klastersky *et al*, 2000; Carmona-Bayonas *et al*, 2011). El criterio de dicotomización de variables continuas se basa en los puntos de corte previamente consensuados.

Dentro de esta lista, se consideran variables descriptivas no candidatas a entrar en el estudio multivariante aquellas que se desconocen en el inicio del episodio febril (causa de la fiebre, bacteriemia, neumonía tras la recuperación de neutrófilos, duración del ingreso, duración de la



neutropenia...), las variables que no pueden definirse de manera objetiva, y las variables sin clara relación fisiopatológica con la presencia de complicaciones. El resto de variables sí son candidatas a ingresar en el modelo de regresión final. Se prevé un máximo 20 variables iniciales, candidatas a ser incorporadas a la regresión logística.

Estas variables se dividirán en 8 categorías: (1) datos de filiación, (2) antecedentes y datos clínicos al ingreso, (3) variables del modelo CISNE (Carmona-Bayonas *et al*, 2011), (4) variables del modelo MASCC (Klastersky *et al*, 2000), (5) clasificación de Talcott, (6) otros datos analíticos, (7) infección y otros resultados del episodio, y (8) complicaciones. Todas las variables marcadas con un punto rojo habrá que rellenarlas de manera obligatoria. La lista de variables incluye a las siguientes:

1. Datos de filiación: hospital, NHC, fecha del episodio, edad, sexo, tumor primario, ECOG PS, TNM, objetivo y línea de la quimioterapia.

De acuerdo con la ley de protección de datos de carácter personal, el crd no contiene datos que permitan la identificación de los pacientes. Por ello, la historia clínica real no se registra en la base de datos, y en su lugar se genera un código que permite acceder a ese paciente. Con el objetivo de monitorizar los casos, se aconseja que cada investigador guarde una lista con el número de historia real y el código asignado.

2. Antecedentes y datos clínicos al ingreso: uso de G-CSF profiláctico, presencia de episodios de neutropenia febril previa, diabetes mellitus, radiografía de tórax anormal (sin neumonía), temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria (si disponible), lugar de manejo del episodio (hospitalario, ambulatorio o alta precoz), y el tipo de tratamiento inicial (oral, intravenoso y secuencial). De las constantes vitales se registrará el primer valor recogido a la llegada del paciente al servicio de Urgencias o la consulta médica. El alta precoz se define como en Talcott *et al*, 1994, como el alta tras un periodo de observación de 48 horas desde el inicio del episodio. El tratamiento secuencial se define como el cambio de un régimen intravenoso a otro oral, en pacientes en los que se considera adecuado. El esquema antibiótico inicial es el tratamiento definitivo con el que sube a planta (o se va de alta precoz). El foco clínico inicial es el que se sospecha con los datos disponibles en el Servicio de Urgencias.

La variable desnutrición proteico-calórica se define como la presencia de 3 ó más de los siguientes factores: pérdida de peso no intencionada de más del 5% en el último mes, o más del 10% en los últimos 6 meses, IMC <18.5, albúmina previa <3.5 mg/dl, prealbúmina <15 mg/dl, circunferencia braquial <26cm en varones y <24 en mujeres, percentil del pliegue cutáneo tricipital <5% y linfopenia previa a quimioterapia.

3. Variables dicotómicas del modelo CISNE: ECOG PS, EPOC, cardiopatía crónica, estomatitis oral, monocitos al inicio, hiperglucemia de estrés, al inicio. La hiperglucemia de estrés se define como una glucemia  $\geq 121$



mg/dl en pacientes en los que se han descartado otras causas farmacológicas o clínicas de hiperglucemia ( $\geq 250$  mg/m en diabéticos). La estomatitis oral se define según los criterios de toxicidad CTCAE v3.

4. Variables dicotómicas del modelo MASCC: síntomas leves, moderados, hipotensión, tumor sólido (o infección fúngica invasora), ambulatorio, edad, etc.
5. Clasificación de Talcott: grupo I (pacientes ambulatorios al inicio del episodio febril), grupo II (pacientes con complicaciones graves instauradas al inicio del episodio febril), grupo III (cáncer no controlado) y grupo IV (pacientes que no se encuadren en las categorías anteriores). Para la leucemia aguda, el cáncer no controlado se define como la ausencia de documentación de remisión completa. Para los tumores sólidos, se define como el fallo del último régimen de quimioterapia evaluable (éste tiene que consistir por lo menos en 2 ciclos sin progresión).
6. Otros datos analíticos al inicio del episodio: hemoglobina, plaquetas, neutrófilos, linfocitos, albúmina previa del hemograma del Servicio de Urgencias. En el caso de la albúmina, se solicita el último resultado disponible antes del episodio.
7. Infección y resultado del episodio: causa de la fiebre, foco clínico final, neumonía asociada a la recuperación de neutrófilos, bacteriemia, microorganismos aislados, duración ingreso, duración de neutropenia grado 4. El resultado del tratamiento se refiere al resultado del esquema antibiótico inicial a las 48-72 horas de su instauración.

Las aspergilosis fúngicas invasivas se clasifican como posibles, probables y probadas, según consenso de la EORTC-NIAID<sup>1</sup>. En el caso del citomegalovirus, la definición de la reactivación, infección y enfermedad se efectúa según los criterios de la EBMT<sup>2</sup>

## 7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

### 7.1 ASPECTOS GENERALES DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Selección de sujetos. Los sujetos se seleccionarán en cada centro, una vez certificado el cumplimiento de los criterios de admisión, por orden secuencial de aparición. No se establece ningún procedimiento de muestreo.

---

<sup>1</sup> <http://aspergilosis.reviberoammicol.com/21.pdf>

<sup>2</sup> Ljungman P, et al. Management of CMV infections: recommendations from the infectious diseases working party of the EBMT. Bone Marrow Transplant. 2004 Jun;33(11):1075-81. Accesible en: <http://www.nature.com/bmt/journal/v33/n11/full/1704505a.html>



- Se utilizarán estadísticos descriptivos estándar para variables cualitativas y cuantitativas, tales como frecuencias absolutas y relativas, tablas de frecuencias, medias medianas, desviación típica, cuartiles y rangos. Los datos se estratificarán para los sujetos con y sin complicaciones. Cuando sea adecuado se proporcionarán los intervalos de confianza al 95%.
- Los índices de fiabilidad pronóstica a utilizar serán: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, porcentaje de aciertos pronósticos y áreas bajo la curva ROC.
- La regresión logística se aplicará sólo en el grupo de derivación para establecer la relación entre la respuesta dicotómica (aparición o no de complicaciones) y el conjunto de variables predictivas. En un listado aparte se proponen las variables potencialmente predictivas.
- En la medida de lo posible, para su entrada en el modelo de regresión, las variables se dicotomizarán, o se transformarán en variables ordinales, de acuerdo con criterios clínicos y previamente consensuados.
- Se utilizará análisis bivariados previos de los posibles predictores frente a la variable respuesta (complicaciones o no) para filtrar los factores que conformen la ecuación inicial logística. Se descartarán aquellos factores y covariables cuya significación sea superior a 0,5.
- Los coeficientes de la ecuación de regresión logística se calcularán mediante métodos de máxima verosimilitud, y la significación de los mismos se obtendrá mediante el método de Wald. Asimismo, se estimarán los *odds ratios* (OR) y sus intervalos de confianza. El modelo definitivo final se obtendrá mediante un procedimiento por pasos adelante para forzar a que sólo contenga factores y covariables significativos.
- Se utilizará un criterio para entrar en el modelo de  $\alpha=0,1$ . Las variables que entran en la ecuación no salen en pasos posteriores. Aunque inicialmente no está previsto, no se descarta la inclusión en el modelo de interacciones y de factores de segundo orden, o factores muy clínicamente relevantes pero no significativos.
- Todos los valores p se refieren a contrastes bilaterales.
- Se establece un nivel de significación <5% en todos los contrastes estadísticos, cuando no se especifique otro.
- Se usará por convención la misma nomenclatura empleada en el estudio de Klustersky *et al*, 2000, y por tanto, para cada sujeto, el modelo de regresión proporcionará directamente la probabilidad de no-aparición de complicaciones.
- Los criterios subjetivos de asignación de puntuaciones o pesos para conformar las escalas estarán basados en el valor de los coeficientes de la regresión final, sin embargo estos valores pueden variar al asignarse con diferentes criterios.

## 7.2 ASPECTOS ESPECÍFICOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO

### 7.2.1 Construcción de la escala FINITE-RISK

- Inicialmente se analizará la cohorte de derivación de 1000 sujetos que cumplan con los criterios de inclusión. Con esta cohorte se calculará el modelo de regresión



- logística, identificando las variables significativas que se asocien con la aparición de complicaciones. Las variables potencialmente candidatas serán identificadas después del filtro de los análisis bivariantes (ver los procedimientos generales).
- El evento a modelizar es la no-aparición de complicaciones. Las variables se codificarán de tal manera que los códigos de las categorías asociadas *a priori* a la no-aparición de complicaciones tengan los valores superiores. Esto permite que coeficientes positivos de la regresión estén asociados a la no-aparición de complicaciones. Así diseñada, la ecuación logística utilizada como dispositivo pronóstico proporcionará valores positivos y elevados, asociados a las situaciones de bajo riesgo de complicaciones.
  - Criterio para la construcción de la escala pronóstica a partir de los datos de la regresión logística. A partir de las variables seleccionadas en la ecuación logística se construyen 3 escalas diferentes, mediante el procedimiento de asignación de pesos o ponderación (*scoring*), basadas en el valor y signo de los coeficientes de la regresión logística. Siguiendo la misma convención que el estudio MASCC, la ponderación se ha de hacer de tal manera que las puntuaciones mayores estén asociadas a mayores probabilidades de no-complicaciones. Dichas ponderaciones estarán directamente asociadas a los valores de los coeficientes de la regresión y no serán iguales en las tres escalas, aunque compartirán valores mínimos y máximos.
  - Identificación del “*cut-point*” máximo discriminante dentro de cada escala. Para cada una de las escalas se calcula el punto de corte que maximice el poder discriminante dentro de la escala, atendiendo fundamentalmente al valor de la función de utilidad, aunque también se considerarán como criterios secundarios el valor predictivo positivo, la tasa de clasificación correcta, y el porcentaje de pacientes identificados por el test como de “bajo riesgo”.
  - Identificación de la escala máximo discriminante. Se elegirá la escala, de entre las tres previamente conformadas, que mejor poder discriminante tenga. Para comparar las escalas se utilizarán los valores de la función de utilidad asociada a los “*cut points*” de cada escala que se obtuvieron en el paso anterior.
  - Los valores de la función de utilidad se consensuarán *a priori* por el equipo de investigación para la optimización del rendimiento pronóstico de las escalas.

### 7.2.2 Validación de la escala FINITE-RISK

Se utilizará el método de validación *test-retest* con muestras independientes. Para la validación de la escala seleccionada se utilizará el grupo de sujetos de validación. De los 1300 sujetos que componen la cohorte se extraerá de manera aleatoria y estratificada por centro, a 300 sujetos que conformarán el grupo de validación. Este muestreo se realizará una vez concluida la fase experimental cuando se cierre el reclutamiento de sujetos. Estos 300 sujetos no contribuirán a la generación de la regresión logística ni de las escalas.

El grupo de validación proporcionará nuevos índices de fiabilidad pronóstica, mediante la escala previamente seleccionada. Se comparará principalmente el valor predictivo positivo en ambos grupos de referencia y de validación.

Como criterio de validación se considera que la escala ha sido validada si la diferencia entre el VPP del grupo de derivación menos el VPP del grupo de validación es  $\leq 4\%$ . Asimismo se contrastará estadísticamente la no-



inferioridad del VPP del grupo de validación mediante un contraste unilateral basado en la aproximación asintótica de la diferencia de proporciones con un valor delta del 4%.

### 7.2.3 Generación de una nueva escala a partir del modelo CISNE

Como uno de los objetivos secundarios, además se genera otra escala, por asignación de puntuaciones a las variables identificadas en el índice CISNE, previamente descrito en el apartado 3.2. Asimismo, se identificará el punto de corte que maximice su rentabilidad pronóstica.

### 7.2.4 Escala MASCC

Además, para todos los sujetos del grupo de derivación se calculará el valor de la escala MASCC, y mediante el punto de corte estándar de 21, se les clasificará en relación a la no-aparición de complicaciones (una puntuación  $\geq 21$  define al grupo de bajo riesgo). Para la muestra de derivación se obtienen los correspondientes índices pronósticos con esta escala.

### 7.2.5 Comparación de escalas

Para comparar las escalas (FINITE-RISK, Talcott, CISNE y MASCC) se utilizarán tres criterios: uno principal y dos secundarios.

- Criterio principal: la función de utilidad. La comparación de escalas se realizará mediante rentabilidad pronóstica a partir de la matriz de utilidades. En dicha matriz se asigna un valor de utilidad para cada una de los siguientes resultados pronósticos: verdadero positivo (VP), verdadero negativo (VN), falso positivo (FP) y falso negativo (FN). La mejor escala será la que maximice el valor de utilidad. Se utilizarán pruebas de contraste para la confirmación de la decisión.
- Criterio secundario 1: el área bajo la curva ROC. El área bajo la curva ROC presenta el problema de que otorga el mismo peso a los valores FP y FN, lo cuál no es el caso en este estudio, ya que las consecuencias clínicas de la clasificación incorrecta son asimétricas en cada caso.
- Criterio secundario 2: el valor predictivo positivo.

## 8 ASPECTOS ÉTICOS

### 8.1 CONSIDERACIONES GENERALES



Será necesaria la obtención de consentimiento informado por escrito para la inclusión de los pacientes en el estudio. Éste se llevará a cabo según los requerimientos expresados en las normas internacionales relativas a la realización de estudios epidemiológicos, recogidas en las *International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies (Council for the International Organizations of Medical Sciences –CIOMS–, Ginebra, 1991)*, así como la Declaración de Helsinki (revisión de Seúl, Octubre de 2008). Ésta define los principios que deben ser respetados escrupulosamente por todas las personas implicadas en la investigación. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todas las participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

### **8.2 EVALUACIÓN BENEFICIO-RIESGO**

Puesto que se trata de un estudio epidemiológico, el presente estudio no tiene posibilidad de generar ningún riesgo sobre los pacientes estudiados al no suponer ningún cambio en el enfoque y manejo al que se sometería siguiendo la práctica clínica habitual.

### **8.3 HOJA DE INFORMACIÓN Y FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO**

A cada paciente que se le proponga participar en el estudio, se le entregará un documento escrito denominado “Hoja de información al paciente”, que contendrá la información relevante y necesaria (anexo 5). El investigador responsable del estudio informará a la paciente, contestará a sus dudas y preguntas, y de acuerdo con la normativa vigente, obtendrá el consentimiento informado por escrito (Anexo 6).

El paciente participante en el estudio podrá revocar en cualquier momento su consentimiento para la utilización de sus datos en el análisis, sin justificar su decisión, y sin que por ello se derive en responsabilidad ni perjuicio alguno.

### **8.4 CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS**

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos del estudio, sólo tendrán acceso a los mismos, el investigador y su equipo de colaboradores, el



CEIC y las autoridades sanitarias pertinentes. Los datos del investigador y del estudio serán introducidos y tratados en un fichero situado en el Sº de Hematología y Oncología Médica del Hospital Morales Meseguer, que se tratará conforme a lo que dispone la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal, exclusivamente para el desarrollo y buen fin del estudio.

### **8.5 INTERFERENCIA CON LOS HÁBITOS DE PRESCRIPCIÓN DEL MÉDICO**

El proyecto aquí planteado no interfiere en ningún caso con el manejo clínico habitual, los hábitos de tratamiento, ni el seguimiento, ya que se limita a una recogida de datos de pacientes que son tratados según la práctica clínica habitual del centro.

## **9 CONSIDERACIONES PRÁCTICAS**

### **9.1 PLAN DE TRABAJO Y CONSIDERACIONES PRÁCTICAS**

Tal como se ha indicado, a cada paciente que se le proponga entrar en el estudio se le entregarán los documentos denominados “Hoja de información al paciente” (Anexo 5) y “Consentimiento informado”. El estudio se desarrolla mediante la cumplimentación de un cuaderno de recogida de datos electrónico (eCRD), que recoge toda la información disponible consignada en la historia clínica y generada durante el proceso de ingreso. En todo caso la información recogida no incluirá datos que permitan conocer la identidad de la paciente.

El sistema adjudicará automáticamente un código a cada paciente. De acuerdo con la ley de protección de datos de carácter personal, el crd no contendrá datos que permitan la identificación de los pacientes. Por ello, la historia clínica real no se registrará en la base de datos, y en su lugar se generará un código que permite acceder a ese paciente. Con el objetivo de monitorizar los casos, se aconseja que cada investigador guarde una lista con el número de historia real y el código asignado.

La recogida de información se realizará mediante un cuaderno de recogida de datos electrónico. La página del estudio es [www.finite.es](http://www.finite.es). Para acceder se necesita un nombre de usuario y una clave que serán proporcionados por los coordinadores del proyecto. En la primera página, se pregunta por los criterios de inclusión. Si no se cumple con los mismos, el programa impedirá la inclusión del paciente. Esta base de datos, una vez finalizado el estudio,



será transferida a la unidad de bioestadística responsable de la gestión de los datos, donde se realizará el análisis final de los mismos.

Las variables marcadas con un asterisco rojo será preciso rellenarlas de manera obligatoria. El cuaderno de recogida de datos consta de 8 secciones principales: datos, clínica, análisis, CISNE, Talcott, MASCC, infección y complicaciones. Las 6 primeras se refieren a los datos disponibles al inicio del episodio. La descripción pormenorizada de las variables está en el apartado 6.2.

Como nota de consideración práctica, se prevé que las dos complicaciones más frecuentes sean la hipotensión y la insuficiencia respiratoria aguda. Éstas suelen ocurrir de manera relativamente precoz, y muchas veces se codifican sólo en las gráficas de enfermería del Servicio de Urgencias, que es preciso revisar antes de cerrar el caso.

## 9.2 PROCESO Y ALMACENAMIENTO DE DATOS

Todos los datos recibidos por medio del uso del CRD se almacenarán en un servidor central, y estarán sometidos a los procedimientos de trabajo oportunos para cumplir con la ley de protección de datos, y por consiguiente garantizan la confidencialidad, seguridad y autenticidad de los mismos. Dicha norma marca las reglas para el uso de los datos electrónicos y define los requerimientos de todos los sistemas para la recogida, almacenamiento, mantenimiento y seguridad de los mismos.

El cuaderno de recogida de datos no incluirá en ningún caso información confidencial de los pacientes, incluyendo el número de historia clínica, el nombre, o cualquier otro parámetro que permita su identificación personal de cualquier forma. A cada investigador se le hará entrega de un código de usuario y una contraseña compuesta de entre 4 y 6 dígitos. Estos códigos serán considerados confidenciales e intransferibles y están sometidos a las mismas normas de confidencialidad que el resto de los documentos, incluido el propio protocolo. Es responsabilidad de los investigadores mantener en secreto sus contraseñas y no revelarlas a terceras partes. Se realizarán comprobaciones tanto manuales como computerizadas de la totalidad de los datos grabados durante el estudio.

Una vez depurada la matriz de datos se procederá a declarar el estado de “fichero depurado” y se transferirá a una unidad de bioestadística por determinar, donde se procederá al análisis de datos. El promotor del estudio, Sección de Cuidados Continuos de SEOM, y los investigadores coordinadores del estudio tendrá códigos de acceso exclusivamente para la lectura de los



cuadernos electrónicos de recogida de datos. En ningún momento podrán modificar la información en ellos registrada por el investigador.

Las correcciones, en los cuadernos de recogida de datos, se efectuarán, cuando sea necesario, por los propios investigadores. Los datos finalmente registrados en la base de datos central serán analizados por el promotor del estudio.

### **9.3 PROCEDIMIENTOS DE COMUNICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS**

No está prevista la recogida de información sobre las reacciones adversas que pudiera haber sufrido el paciente durante el estudio, pero se recuerda a los investigadores su obligación de notificar las RA que tengan conocimiento al Centro de farmacovigilancia de su Comunidad Autónoma, a través del sistema de tarjeta amarilla.

### **9.4 CONDICIONES DE PUBLICACIÓN**

En lo que se refiere a las condiciones de comunicación y publicación de resultados, se observarán las normas establecidas por el promotor.

- La publicación de este estudio se realizará en revistas científicas y con mención del CEIC al que se haya sometido el estudio para su aprobación.
- Además de los coordinadores, en las publicaciones derivadas de este estudio se incluirán el resto de investigadores por orden correlativa al número de pacientes incluidos.
- Cuando se haga público el desarrollo y el resultado del estudio, en todo caso se hará constar el origen de los fondos para su realización.
- Se mantendrá en todo momento el anonimato de los casos incluidos en el estudio.
- Los resultados o conclusiones de este estudio se comunicarán prioritariamente en publicaciones científicas antes de ser divulgados al público no sanitario.

### **9.5 RESPONSABILIDADES DEL PROMOTOR**

Las responsabilidades del promotor del estudio son:

- Firmar con el investigador coordinador el protocolo y cualquier modificación del mismo.
- Suministrar a los investigadores el protocolo a estudiar.
- Remitir el protocolo a un CEIC.



- Presentar el protocolo del estudio y el informe final en los plazos establecidos y comunicar, en su caso, la interrupción y las razones de la misma.
- Respetar la confidencialidad de los datos de los sujetos participantes en el estudio.
- Facilitar las auditorías y las inspecciones de las autoridades sanitarias.
- Identificar las fuentes de financiación del estudio.

### 9.6 RESPONSABILIDADES DEL INVESTIGADOR COORDINADOR

Las responsabilidades del investigador coordinador del estudio son:

- Firmar el protocolo y cualquier modificación del mismo junto con el promotor.
- Saber responder de los objetivos, metodología básica y significado de los resultados del estudio.
- Co-responsabilizarse con el promotor en la elaboración de los informes de seguimiento y finales.
- Contribuir a difundir los resultados del estudio, en colaboración con el promotor.
- No firmar ningún contrato que contenga cláusulas de secreto sobre eventuales resultados del estudio, ni comprometerse a no difundir los hallazgos de la investigación, evitando en todo caso poner en riesgo la integridad del estudio (por ejemplo, por la publicación de resultados parciales de un investigador o un centro).

### 9.7 RESPONSABILIDADES DEL INVESTIGADOR

Las responsabilidades del investigador en cada centro participante serán:

- Firmar el protocolo y cualquier modificación del mismo. La firma del protocolo supone la aceptación de todos los términos descritos en él.
- Informar a los sujetos de investigación y obtener su consentimiento.
- Recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta respondiendo de su actualización, calidad y veracidad ante las auditorías oportunas.
- Respetar la confidencialidad de los datos de los sujetos participantes en el estudio.
- Disponer en su centro de una historia clínica donde se recojan los datos clínicos y valores analíticos de los pacientes.
- Facilitar las auditorías del monitor y las inspecciones de las autoridades sanitarias.
- Saber responder de los objetivos, metodología básica y significado de los resultados del estudio ante la comunidad científica y profesional.



## **ANEXO 1. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS**

Se trata de un cuaderno de recogida de datos electrónico al que puede accederse a través de la dirección [www.finite.es](http://www.finite.es).

La clave será proporcionada por email por cualquiera de los coordinadores del estudio.



**ANEXO 2. COMPROMISO DEL INVESTIGADOR**

Título: “Evaluación y validación de los factores de riesgo de complicaciones en pacientes aparentemente estables con neutropenia febril y tumores sólidos”.

Promotor: Sección de Cuidados Continuos, de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Estudio FINITE

Dr. \_\_\_\_\_

del Servicio de \_\_\_\_\_

del Hospital \_\_\_\_\_

Hace constar:

Que ha evaluado el protocolo del estudio titulado: “Evaluación pronóstica de la neutropenia febril en pacientes aparentemente estables con tumores sólidos”, cuyo promotor es la Sección de Cuidados Continuos, de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y:

- Que acepta participar como investigador principal en este estudio y conoce el protocolo del mismo.
- Que recogerá, registrará y notificará los datos de forma correcta respondiendo de su actualización y calidad ante las auditorias oportunas.
  - Que facilitará las auditorias y las inspecciones de las autoridades sanitarias.
  - Que respetará las normas éticas y legales aplicables a este tipo de estudios y seguirá las normas de buena práctica clínica en su realización.
  - Que sabrá responder de los objetivos, metodología básica y significado de los resultados del estudio ante la comunidad científica y profesional.
  - Que los colaboradores que necesita para realizar el estudio propuesto son idóneos.
  - Que informará de su participación en el estudio a los responsables de la dirección del centro al que pertenece.

Dr/Dra. \_\_\_\_\_

Investigador colaborador

Firma: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Dr/Dra. \_\_\_\_\_

Investigador colaborador

Firma: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Dr/Dra. \_\_\_\_\_

Investigador colaborador

Firma: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Dr/Dra. \_\_\_\_\_

Investigador colaborador

Firma: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_



**ANEXO 3. COMPROMISO DEL INVESTIGADOR COORDINADOR**

Título: "Evaluación y validación de los factores de riesgo de complicaciones en pacientes aparentemente estables con neutropenia febril y tumores sólidos". Estudio FINITE.

Promotor: Sección de Cuidados Continuos, de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM):

El Dr.....

Con la firma de este documento, el abajo firmante, como investigador coordinador del estudio, se compromete a:

- Firmar el protocolo y cualquier modificación del mismo junto con el promotor.
- Saber responder de los objetivos, metodología básica y significado de los resultados del estudio.
- Co-responsabilizarse con el promotor de la elaboración de los informes de seguimiento y finales.
- Contribuir a difundir los resultados del estudio, en colaboración con el promotor.
- No firmar ningún contrato que contenga cláusulas de secreto sobre eventuales resultados del estudio, ni comprometerse a no difundir los hallazgos de la investigación, evitando en todo caso poner a riesgo la integridad del estudio (por ejemplo, por la publicación de resultados parciales de un investigador o un centro).

Firma del investigador coordinador:

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_



ANEXO 4. CONFORMIDAD DEL CEIC



**Informe Dictamen Protocolo Favorable  
Otros Estudios**

C.P. FINITE-RISK - C.I. AVAL-01/12

25 de enero de 2012

Dra. María Dolores Nájera Pérez  
Presidenta del CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

**CERTIFICA**

Que el CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer en su reunión del día **25/01/2012**, Acta **ORDINARIA** ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

**Título:** Evaluación y validación de los factores de riesgo de complicaciones en pacientes aparentemente estables con neutropenia febril y tumores sólidos. ESTUDIO FINITE.

**Código Promotor:** FINITE-RISK **Código Interno:** AVAL-01/12

**Promotor:** Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)

**Monitor/CRO:** Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)

**Versión Protocolo Evaluada:** 3.0

**Versión Hoja Información al Paciente Evaluada:** 3.0

**Fecha Entrada:** 09/01/2012

**Investigador principal:** Dr. Alberto Carmona Bayonas del Servicio de Oncología Médica

**1º.** Considera que

Se respetan los principios éticos básicos y es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado

**2º.** Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE.**

Lo que firmo en Murcia, a 25 de enero de 2012

Dra. María Dolores Nájera Pérez  
Presidenta del CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer



**ANEXO 5. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

Título: “Evaluación y validación de los factores de riesgo de complicaciones en pacientes aparentemente estables con neutropenia febril y tumores sólidos”. Estudio FINITE.

Promotor: Sección de Cuidados Continuos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).

En el Servicio de Oncología del centro..... se está realizando un estudio en el que se le invita a participar después de que haya leído la información que se le facilita en estas páginas, y haya consultado y aclarado todas las dudas. Pregunte a su médico cualquier duda, y solicítele cualquier aclaración que considere necesaria, para que pueda decidir de forma libre y con la información necesaria, si quiere o no participar en este estudio.

La neutropenia febril es una de las complicaciones más relevantes del tratamiento con quimioterapia. El tratamiento de soporte ha mejorado mucho en las últimas décadas, gracias al uso de antibióticos. No obstante, aún hay aspectos del tratamiento que no se conocen del todo. En particular, aunque la mayoría de los pacientes que se tratan con antibióticos no experimentan ninguna complicación durante el episodio febril, y se recuperan en poco tiempo, todavía hay un pequeño grupo que desarrolla complicaciones, relacionadas con la situación transitoria de inmunosupresión.

La mayoría de los investigadores piensan que si se pudiera predecir de antemano quién tiene más riesgo de sufrir una complicación, antes de que ésta ocurra, se podría mejorar la seguridad y la calidad de vida de los pacientes, estratificando el soporte en función del riesgo individual de cada episodio. En este sentido se han desarrollado varias escalas que permiten pronosticar el riesgo de en cada situación. Sin embargo, existen motivos para pensar que estas clasificaciones podrían mejorarse, con el objetivo de aumentar la eficacia y la seguridad del tratamiento de soporte de esta complicación.

El objetivo del estudio FINITE es precisamente contribuir a aclarar esta cuestión. Su participación consistiría en autorizar la obtención de determinados datos clínicos de su historia clínica, sin llevarse a cabo ninguna modificación en el manejo habitual de estos episodios. Los resultados de esta investigación podrían ayudarnos a esclarecer qué pacientes tienen un mayor riesgo de complicaciones, y por tanto, a intentar reducir en el futuro la incidencia de las mismas.

**Pacientes participantes en el estudio**

Se prevé una participación de 1300 pacientes.

**Procedimientos del estudio**

A lo largo del tratamiento de su episodio de neutropenia febril, su médico recogerá una serie de parámetros sobre su estado de salud y la evolución de su episodio febril. La información necesaria para el estudio será recogida de su historia clínica y de las entrevistas que mantenga con su médico. Esta información consiste en parámetros analíticos, variables relacionadas con su historial clínico previo,



datos clínicos del episodio actual, y datos referentes al resultado del ingreso (como por ejemplo, el tipo de infección, las posibles complicaciones, etc).

### **Beneficios y riesgos de la participación en el estudio**

Usted será tratado según la práctica clínica habitual de su médico. No existen beneficios específicos relacionados con su participación, ni tampoco tendrá un riesgo adicional diferente al que de por sí tiene su enfermedad. El beneficio del estudio proviene de la obtención de datos que completarán el conocimiento de la enfermedad. Este hecho podrá ser usado por la comunidad científica y médica, para establecer nuevas investigaciones y medidas terapéuticas, que redundará, finalmente, en una mejora asistencial de los pacientes con neutropenia febril.

### **Carácter voluntario de la participación**

Si decide participar en este estudio se le pedirá que firme un formulario de consentimiento escrito. Si después de pensarlo, decide no participar en el estudio, o una vez que está participando posteriormente cambia de idea, por favor, informe a su médico. Es usted quien tiene que decidir libremente si participar o no, y su médico no tomará partido respecto a la decisión que tome, ni la juzgará su decisión. Si elige abandonar el estudio después de decidir su participación (incluida la posibilidad de que sus datos se destruyan y no resulten analizados), no tendrá que explicar los motivos que le han llevado a tomar esa decisión, y se le ofrecerá el tratamiento que su médico piense que se adecua mejor y la misma calidad asistencial.

Su participación, por tanto, es de carácter voluntario y si decide retirarse del estudio no se alterará su relación con los médicos, ni se producirá ningún perjuicio en su seguimiento clínico ni en su tratamiento. También el promotor podrá terminar el estudio, durante el desarrollo del mismo.

### **Confidencialidad de los datos personales**

Toda la información relativa al paciente será tratada de forma estrictamente confidencial. El paciente sólo será identificado por un número. El tratamiento de los datos de carácter personal requeridos en este ensayo se rige por la Ley Orgánica 15/1999. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer el derecho de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. La información obtenida de este estudio no podrá ser revelada a ninguna persona sin su consentimiento por escrito, excepto a su médico o sus colaboradores, al promotor del estudio o sus representantes, a los coordinadores, a los Comités Éticos de Investigación Clínica de los hospitales donde se esté realizando el estudio y, en el caso de que se requiera, a las autoridades competentes de las Comunidades Autónomas.

Los expertos autorizados del promotor podrán supervisar la realización del estudio a través de la denominada monitorización o auditoría, para que puedan confirmar que la información recogida durante el estudio es exacta. Estos expertos, así como los miembros de las autoridades, tienen el derecho de inspeccionar los datos médicos originales (historia médica, datos de laboratorio, etc.) del paciente. Pero siempre se mantendrá la confidencialidad de los datos según la legislación vigente.



En la práctica, la transmisión de la información se hará de forma que no permita identificar al paciente. El médico y sus colaboradores en el estudio transmitirán la información a través de un CRD electrónico al servidor dispuesto para tal fin. Los datos finalmente registrados en la base de datos central serán analizados por el promotor y del Servicio de Hematología y Oncología Médica del Hospital Morales Meseguer.

Los resultados obtenidos en este estudio se usarán para presentaciones o publicaciones científicas. En el caso de que los resultados de este estudio se publicasen, el nombre del paciente no será nunca mencionado. En dichas publicaciones o presentaciones se mantendrá la confidencialidad de los datos, de acuerdo con la Ley Orgánica de protección de datos de carácter personal 15/1999, de 13 de diciembre.

Debe saber que este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético y que se realizará cumpliendo la legislación europea y española vigente para este tipo de estudios.

**Persona de contacto.**

Durante todo el estudio podrá formular cualquier pregunta que tenga. Si tiene algún problema o más preguntas sobre el estudio, póngase en contacto con la persona indicada a continuación:

Nombre: .....

Dirección: .....

Teléfono: .....



**ANEXO 6. FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Título: “Evaluación y validación de los factores de riesgo de complicaciones en pacientes aparentemente estables con neutropenia febril y tumores sólidos”. Estudio FINITE.

Promotor: Sección de Cuidados Continuos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).

Yo,.....

(nombre y apellidos del paciente)

He recibido la información contenida en la hoja de información al paciente sobre el estudio titulado “Evaluación y validación de los factores de riesgo de complicaciones en pacientes aparentemente estables con neutropenia febril y tumores sólidos”.

- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con el doctor.....

Comprendo que mi decisión sobre la participación en el estudio es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Entiendo que al acceder a participar en este estudio, consiento en la recogida, tratamiento, cesión y transferencia (si procede) de mis datos personales, con respeto del anonimato para fines de atención sanitaria y/o investigación médica.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y que mis datos puedan ser utilizados con fines de investigación.

Recibiré una copia firmada de la hoja de información y del consentimiento informado.

.....

Nombre y apellidos del paciente (en mayúsculas)

Firma del paciente:

Fecha \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

.....

Nombre y apellidos del investigador (en mayúsculas)

Firma del investigador:

Fecha \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

.....



**ANEXO 7. FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO ORAL ANTE TESTIGOS**

Título: “Evaluación y validación de los factores de riesgo de complicaciones en pacientes aparentemente estables con neutropenia febril y tumores sólidos”. Estudio FINITE.

Promotor: Sección de Cuidados Continuos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).

Yo,.....

(nombre y apellidos del testigo imparcial)

confirmando que el paciente .....,

(nombre y apellidos del paciente)

ha recibido la información contenida en la hoja de información al paciente sobre el estudio titulado

“Evaluación de los factores de riesgo de complicaciones en pacientes aparentemente estables con neutropenia febril y tumores sólidos”.

- Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.
- Ha recibido suficiente información sobre el estudio.
- Ha hablado con el doctor.....

Comprende que su decisión sobre la participación en el estudio es voluntaria.

Comprende que puede retirarse del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Entiende que al acceder a participar en este estudio, consiente en la recogida, tratamiento, cesión y transferencia (si procede) de sus datos personales, con respeto del anonimato para fines de atención sanitaria y/o investigación médica.

Presta libremente su conformidad para participar en el estudio y que sus datos puedan ser utilizados con fines de investigación.

Recibirá una copia firmada de la hoja de información y del consentimiento informado.

Nombre y apellidos del testigo imparcial (en mayúsculas)

Firma del paciente:

Fecha \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

.....

Nombre y apellidos del investigador (en mayúsculas)

Firma del investigador:

Fecha \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

.....



**ANEXO 11. LISTADO DE CENTROS PARTICIPANTES**

Se adjuntará por separado.



## Bibliografía

- Bochud PY, Eggiman P, Calandra T, Van Melle G, Saghafi L, Francioli P (1994) Bacteremia Due to Viridans Streptococcus in Neutropenic Patients with Cancer: Clinical Spectrum and Risk Factors. *Clinical Infectious Diseases* **18**: 25-31.
- Carmona-Bayonas A, Gómez J, González-Billalabeitia E, Canteras M, Navarrete A, González ML, Vicente V, Ayala de la Peña F (2011). Prognostic evaluation of febrile neutropenia in apparently stable adult cancer patients. *Br J Cancer* **105**: 612-7.
- Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A (2003) The Potential Therapeutic Role of Insulin in Acute Myocardial Infarction in Patients Admitted to Intensive Care and in Those With Unspecified Hyperglycemia. *Diabetes Care* **26**: 516-9.
- Escalante CP, Rubenstein EB, Rolston KV (1996) Outpatient antibiotic treatment in low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Supportive Care in Cancer* **4**: 358-63.
- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR, Infectious Diseases Society of America **2011**. 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.* **15**:e56-93.
- Groeger JS, Lemeshow S, Price K (1998) Multicenter outcome study of cancer patients admitted to the intensive care unit: a probability of mortality model. *J Clin Oncol* **16**: 761-70.
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP (2002) Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *Clinical Infectious Diseases* **34**: 730-51.
- Innes HE, Smith DB, O'Reilly SM, et al (2003). Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer: a prospective randomised controlled single centre study. *Br J Cancer* **89**: 43-49.
- Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, Gallagher J, Herrstedt J, Rapoport B, Rolston K, Talcott J (2000) 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* **18**: 3038-51.
- Klastersky J, Paesmans M, Georgala A (2006) Outpatient Oral Antibiotics for Febrile Neutropenic Cancer Patients Using a Score Predictive for Complications. *J Clin Oncol* **24**: 4129-34.
- Klastersky J, Ameye L, Maertens J (2007) Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *International journal of antimicrobial agents* **30**: 51-59.
- Moon JM, Chun BJ (2009) Predicting the complicated neutropenic fever in the emergency department. *Emergency Medicine Journal* **26**: 802-6.



- Mullen CA, Petropoulos D, Roberts WM (1999) Outpatient treatment of fever and neutropenia for low risk pediatric cancer patients. *Cancer* **86**: 126-34.
- Nakagawa Y, Suzuki K, Masaoka T (2009) Evaluation of the risk factors for febrile neutropenia associated with hematological malignancy. *Journal of Infection and Chemotherapy* **15**: 174-9.
- Nguyen HB, Emanuel PR, Fredrick MA (2006) Severe Sepsis and Septic Shock: Review of the Literature and Emergency Department Management Guidelines. *Annals of emergency medicine* **48**: 54
- Oguz A, Karadeniz C, Ckitak EC, Cil V (2006). Which one is a risk factor for chemotherapy-induced febrile neutropenia in childhood solid tumors: early lymphopenia or monocytopenia? *Pediatr Hematol Oncol* **23**: 143-51.
- Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR (1996) A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *Journal of Clinical Epidemiology* **49**:1373-1379.
- Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, Kreissman SG, Breitfeld PB (1996) Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* **14**: 919-24.
- Rossini F, Pioltelli P, Mingozzi S (1994) Amikacin and ceftazidime as empirical antibiotic therapy in severely neutropenic patients: analysis of prognostic factors. *Supportive Care in Cancer* **2**: 259-65.
- Rubenstein EB, Rolston K, Escalante C (1993) Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer* **71**: 3640-6.
- Sanz MA, López J, Lahuerta JJ (2002) Cefepime plus amikacin versus piperacillin-tazobactam plus amikacin for initial antibiotic therapy in haematology patients with febrile neutropenia: results of an open, randomized, multicentre trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **50**: 79-88.
- Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP (2005) Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer* **103**: 1103-13.
- Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L (1988) The Medical Course of Cancer Patients With Fever and Neutropenia: Clinical Identification of a Low-Risk Subgroup at Presentation. *Arch Intern Med* **148**: 2561-8.
- Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L (1992). Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* **10**: 316-22.
- Talcott JA, Whalen A, Clark J, Rieker PP, Finberg R (1994) Home antibiotic therapy for low-risk cancer patients with fever and neutropenia: a pilot study of 30 patients based on a validated prediction rule. *J Clin Oncol* **12**:107-14.
- Talcott JA, Yeap BY, Clark JA, Siegel RD, Loggers ET, Lu C, Godley PA (2011)
- Safety of early discharge for low-risk patients with febrile neutropenia: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* **20**:3977-83.
- Teuffel O, Ethier MC, Alibhai SM, Beyene J, Sung L (2001). Outpatient management of cancer patients with febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* **22**:2358-65



- Vidal L, Paul M, Ben-Dor I, et al (2004). Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* **4**:CD003992.
- Uys A, Rapoport BL, Anderson R (2004) Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score. *Supportive Care in Cancer* **12**: 555-60.
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F (2001) Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients. *New England Journal of Medicine* **345**:1359-67.