

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Medicina



“INFLUENCIA DEL ESTADO NUTRICIONAL SOBRE LOS NIVELES DE NEUTRÓFILOS DURANTE EL PERIODO NADIR EN PACIENTES CON CÁNCER BAJO TRATAMIENTO SISTÉMICO”

Nombre del Tutor Clínico: Ana Lucrecia Ruiz Echevarría

Nombre del Tutor Metodológico: Rocío Queipo Matas

Servicio: Oncología Médica

Nombre del Alumno: Unai Varela Salor

Hospital Universitario Ruber Juan Bravo

Villaviciosa de Odón, abril del 2025

Fecha 20/04/2025

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mis padres, por haberme transmitido desde siempre el amor por la medicina y por brindarme su apoyo incondicional para seguir el camino académico que siempre quise.

Gracias a mi hermano, por mostrarme el más sincero y puro amor fraternal que un hermano puede expresar, y por servir de apoyo incondicional y ejemplo a seguir cuando mis fuerzas flaqueaban.

A mis amigos de Galdakao, con quienes comparto la vida desde antes de tener uso de razón, gracias por vuestro constante interés, por saber estar cerca incluso en la distancia y por ayudarme a desconectar cuando más lo necesitaba. Vuestra paciencia y cariño han sido un gran apoyo.

A mis amigos de Madrid, compañeros de camino durante estos años universitarios, gracias por ser un ejemplo a seguir, por inspirarme a crecer y por enseñarme, a través del día a día, lo que significa ser una persona cercana, generosa y amable.

A Xabi, gracias por estar siempre ahí, sacándome una sonrisa cuando más lo he necesitado, y por hacerme ver mis virtudes y mis defectos, mis grandezas y mis flaquezas, mis aciertos y mis errores. Gracias por siempre contar conmigo, por no dejarme de lado a pesar de la distancia y por mantenerte siempre tan cercano como el primer día. Has sido, eres y siempre serás el mejor amigo que jamás podré tener.

A Miguel, gracias por ser mi mayor apoyo en estos últimos 7 años. Contigo he aprendido que una amistad es algo que se cultiva día a día, gesto tras gesto. Nunca olvidaré nuestras charlas en la cocina, tu manera de cortar la cebolla, todas las noches viendo series que solo yo escogía, las fiestas en casa, las broncas posteriores con el vecino de abajo, nuestros experimentos culinarios con desastroso resultado... En resumen, jamás olvidaré el tiempo que hemos compartido juntos, y espero poder crear muchos más recuerdos contigo durante el resto de mi vida.

“Egin dezagun aurrera, ahaztu gabe izan ginena”

ÍNDICE

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE.....	1
ABSTRACT AND KEY WORDS.....	2
INTRODUCCIÓN	3
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	8
HIPÓTESIS	8
OBJETIVOS.....	8
MATERIAL Y MÉTODOS	9
DISEÑO DEL ESTUDIO	9
ÁMBITO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO	9
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	9
Criterios de inclusión	9
Criterios de exclusión.....	10
CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL	10
SELECCIÓN Y DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES	10
RECOGIDA DE DATOS.....	13
Procedimiento de inclusión y evaluación nutricional.....	14
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	14
ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	16
RESULTADOS	17
DESCRIPCIÓN SOCIODEMOGRÁFICA, CLÍNICA Y MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS	18
OBJETIVO PRINCIPAL: RELACIÓN ENTRE MALNUTRICIÓN Y DESCENSO DE NEUTRÓFILOS INDUCIDO POR QUIMIOTERAPIA	21
OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	22
DISCUSIÓN.....	25
COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS DEL OBJETIVO PRINCIPAL	25
RESUMEN DE LOS PRINCIPALES RESULTADOS.....	26
LIMITACIONES Y FORTALEZAS	27
SESGOS Y ESTRATEGIAS PARA MINIMIZARLOS	28
APORTE PRINCIPAL DEL ESTUDIO	28
IMPLICACIONES PARA LA SALUD Y BIENESTAR Y OBJETIVOS DE DESARROLLO SOSTENIBLE	28
IMPLICACIONES PARA FUTURAS INVESTIGACIONES Y PRÁCTICA CLÍNICA ..	29
DIFICULTADES ENCONTRADAS	29
CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFÍA.....	31
ANEXOS.....	34

ANEXO 1: TABLA DE VARIABLES.....	34
ANEXO 2: RESOLUCIÓN POSITIVA DEL CEIm O COMISIÓN	36
ANEXO 3: ESCALAS DE NUTRICIÓN.....	37
ANEXO 4: NECESIDAD DE DOTACIÓN DE ENFERMERÍA	39
ANEXO 5: HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE	40
ANEXO 6: CONSENTIMIENTO INFORMADO	43

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Características sociodemográficas y medidas antropométricas de la muestra	18
Tabla 2: Características sociodemográficas y medidas antropométricas de los pacientes malnutridos en contraste con los no malnutridos	20
Tabla 3: Variaciones en el recuento de neutrófilos realizadas antes recibir quimioterapia y durante el periodo nadir en pacientes malnutridos en contraste con los no malnutridos	21
Tabla 4: Determinación del riesgo relativo para el desarrollo de neutropenia inducida por quimioterapia en pacientes malnutridos en contraste con los no malnutridos	21
Tabla 5: Variaciones en las analíticas realizadas antes recibir quimioterapia y durante el periodo nadir en pacientes malnutridos en contraste con los no malnutridos	22
Tabla 6: Variaciones en el descenso de neutrófilos producido por cada agente quimioterapéutico en pacientes malnutridos en contraste con los no malnutridos	24
Tabla 7: Clasificación de la neutropenia inducida por quimioterapia en malnutridos en contraste con los no malnutridos	24

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Diagrama de flujo de inclusión y exclusión de los pacientes en el estudio	17
Figura 2: Comparativa de la prevalencia de cáncer en función del estado nutricional en nuestra muestra	20
Figura 3: Variaciones en el descenso de neutrófilos dividido por tipo de cáncer en pacientes malnutridos en contraste con los no malnutridos	23

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

INTRODUCCIÓN: El cáncer sigue siendo una de las principales causas de morbi-mortalidad y uno de los principales retos para la medicina, pues la mayoría de los tratamientos aprobados presentan efectos adversos nocivos para los pacientes. Dos de ellos parecen estar íntimamente ligados: la malnutrición y la neutropenia. Este estudio sostiene que un estado de malnutrición previo al inicio del tratamiento sistémico produce un mayor descenso de los niveles de neutrófilos en pacientes con cáncer en tratamiento con tratamientos sistémicos.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio analítico, observacional y prospectivo, recogiendo las variables de manera longitudinal. Pacientes adultos con cáncer que recibían quimioterapia en el Hospital Ruber Juan Bravo fueron incluidos consecutivamente durante un periodo de 2 meses, y tras determinar su estado nutricional utilizando los cuestionarios NRS-2002 y GLIM, fueron clasificados en malnutridos o no malnutridos. Se determinó descenso de neutrófilos observando la caída de sus niveles absolutos en dos analíticas consecutivas separadas por 7-14 días en ambos grupos y se observó si había alguna diferencia estadísticamente significativa en el descenso de neutrófilos en ambos grupos.

RESULTADOS: De los 58 pacientes entrevistados, 31 fueron incluidos en el estudio. Doce (38,7%) de ellos presentaban malnutrición previa al inicio del tratamiento quimioterapéutico. Al comparar ambas cohortes, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el descenso de neutrófilos. Tampoco se encontró una asociación entre el tipo de cáncer o el régimen quimioterapéutico utilizado y el descenso de neutrófilos.

CONCLUSIONES: Los resultados obtenidos muestran que no existe relación entre el estado nutricional previo al inicio del tratamiento sistémico con quimioterapia sobre el descenso de neutrófilos inducido por la quimioterapia.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, quimioterapia, malnutrición, neutropenia.

ABSTRACT AND KEY WORDS

INTRODUCTION: Cancer remains one of the leading causes of morbidity and mortality, and one of the greatest challenges in medicine, as most approved treatments have harmful adverse effects on patients. Two of these effects—malnutrition and neutropenia—appear to be closely interrelated. This study hypothesizes that a pre-existing state of malnutrition prior to the initiation of systemic therapy is associated with a greater decline in neutrophil counts among cancer patients undergoing systemic treatment.

MATERIALS AND METHODS: An analytical, observational, and prospective study was conducted, collecting variables longitudinally. Adult cancer patients receiving chemotherapy at Ruber Juan Bravo Hospital were consecutively included over a 2-month period. Nutritional status was assessed using the NRS-2002 and GLIM criteria, and patients were classified as either malnourished or well-nourished. Neutrophil decline was defined as a reduction in absolute neutrophil count observed in two consecutive blood tests performed 7 to 14 days apart. We compared neutrophil decline between both groups and analyzed whether the difference was statistically significant.

RESULTS: Of the 58 patients interviewed, 31 were included in the study. Twelve of them (38.7%) had malnutrition prior to the initiation of chemotherapy. When comparing both cohorts, no statistically significant differences were found in the decrease in neutrophil count. Likewise, no association was found between the type of cancer or the chemotherapy regimen used and the neutrophil decrease.

CONCLUSIONS: The results obtained indicate that there is no relationship between the nutritional status prior to the start of systemic chemotherapy and the chemotherapy-induced decrease in neutrophil count.

KEYWORDS: Cancer, chemotherapy, malnutrition, neutropenia.

INTRODUCCIÓN

Datos epidemiológicos globales

En la actualidad, el cáncer sigue siendo una de las principales causas de morbi-mortalidad a nivel global. En España, se estima que el número de cánceres diagnosticados (excluyendo los cánceres cutáneos no melanoma) alcanzará los 296.103 casos, según los datos recogidos por la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Los cánceres más frecuentemente diagnosticados en España en 2025 serán los de colon y recto (44.573 nuevos casos), mama (37.682), pulmón (34.506), próstata (32.188) y vejiga urinaria (22.435)⁽¹⁾:

En varones, se estima que los cánceres más frecuentemente diagnosticados serán los de próstata (32.188), colon y recto (27.224), pulmón (23.442) y vejiga urinaria (18.281). En mujeres, se estima que serán los de mama (37.682), colon y recto (17.349), pulmón (11.064) y cuerpo uterino (7.428). La incidencia de cáncer de pulmón en mujeres continúa en ascenso, consolidándose como el tercer tumor más incidente en mujeres, alejándose cada vez más del cáncer de cuerpo uterino, que hace unos años ocupaba este tercer puesto⁽¹⁾.

Las tendencias registradas en los últimos años indican que esta incidencia continuará ascendiendo durante los próximos años. La razón detrás de ello recae sobre el envejecimiento de la población, la exposición a factores de riesgo (principalmente el consumo de tabaco y alcohol, los contaminantes presentes en las ciudades, cada vez más pobladas, la obesidad y el sedentarismo) y el aumento de la detección precoz gracias a los sistemas de cribado desarrollados. El aumento de detecciones precoces, a pesar de conllevar un aumento de los casos incidentes, conduce a una reducción de la mortalidad y a un aumento del diagnóstico de los carcinomas *in situ*, los cuales son más fácilmente tratables en la mayoría de cánceres⁽²⁾.

Como ya hemos comentado, uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de una gran variedad de neoplasias es la exposición al tabaco. En varones, el hábito tabáquico ha descendido en los últimos años. Esto puede apreciarse en la incidencia de los cánceres más íntimamente relacionados con el consumo de tabaco, observándose un claro descenso en el cáncer de pulmón y vejiga uterina. En mujeres la tendencia es la opuesta, el aumento en el consumo de tabaco en este grupo de la población ha causado un aumento en las tasas de incidencia de cáncer de pulmón, que llegan a triplicar los casos registrados en 2003. A pesar de

todo, el consumo de tabaco sigue siendo mucho mayor en varones, con un 20,2% de fumadores diarios entre los varones frente a un 14,9% entre las mujeres⁽¹⁾.

En 2022, un estudio realizado por Global Cancer Statistics (GLOBOCAN) en 185 países distintos registró 2.480.301 nuevos casos de cáncer de pulmón, situándolo como el cáncer más incidente a nivel mundial. También se situó como el cáncer más mortal, siendo el causante de 1.817.172 muertes⁽³⁾.

Datos epidemiológicos sobre el cáncer de pulmón

Referente al cáncer de pulmón, en España, la Red Española de Registro de Cáncer (REDECAN) registró 30.948 casos nuevos en 2022, de los cuales 22.316 fueron hombres y 8.632 fueron mujeres. Esto posicionó al cáncer de pulmón como el segundo cáncer más frecuente en varones, después del cáncer de próstata, y el tercer cáncer más frecuente en mujeres, después del cáncer de mama y el colorrectal. También se estudió la evolución de las tasas ajustadas por edad (TAe) por cada 100.000 personas desde 2002 hasta 2020, y se observó que la incidencia de cáncer de pulmón en varones descendió de 123 casos/100.000 hombres a 99 casos/100.000 hombres, lo que supone un descenso medio anual de su incidencia de un 1,1% en los últimos 20 años. En mujeres, al contrario, la incidencia ascendió de 13,4 casos/100.000 mujeres a 29,7 casos/100.000 mujeres, lo que supone un ascenso medio anual de su incidencia de un 4,5% en los últimos 20 años. En cuanto a la mortalidad, en 2020 se registraron 21.918 defunciones, de las cuales 16.615 fueron hombres y 5.303 fueron mujeres. Esto posicionó al cáncer de pulmón como el cáncer más mortal en hombres y el tercer cáncer más mortal en mujeres⁽⁴⁾.

El cáncer de pulmón se clasifica, principalmente, en dos tipos: carcinoma de células no pequeñas, que representa aproximadamente el 85 % de los casos, y carcinoma de células pequeñas o microcítico, que corresponde al 15 % restante. La denominación "células pequeñas" hace referencia al aspecto morfológico de las células tumorales observadas al microscopio. Esta distinción histológica resulta fundamental, ya que condiciona la estrategia terapéutica a seguir. El más común en España es el adenocarcinoma, seguido del carcinoma epidermoide y del microcítico. El adenocarcinoma deriva del epitelio de los alveolos y las glándulas mucosas bronquiales, por lo que se suele localizar a nivel periférico, mientras que el escamoso y el microcítico se localizan predominantemente a nivel central, cerca de los bronquios principales y los hilios pulmonares⁽⁵⁾. El carcinoma microcítico de pulmón es el subtipo más agresivo y con mayor tendencia a la metástasis, tanto linfática como hematológica. La localización más

frecuente es en el cerebro, donde suponen la causa más frecuente de neoplasia en los adultos. Su localización suele ser perihiliar⁽⁵⁾.

La exposición al tabaco es el principal factor de riesgo para su desarrollo, tanto por consumo propio como por consumo pasivo a través del humo del entorno. El 95% de los casos de carcinoma microcítico de pulmón ocurren en personas consumidoras de tabaco, aunque el cáncer de pulmón derivado del tabaco que más frecuentemente se diagnostica es el carcinoma epidermoide. Otros factores de riesgo relacionados son la exposición a radón (un gas inerte, sin olor derivado de las zonas rocosas de determinadas áreas geográficas españolas), el asbesto (aunque este último se relaciona en mayor medida con los mesoteliomas pleurales), las radiaciones ionizantes y ciertos factores genéticos, como la mutación en los oncogenes myc para el carcinoma microcítico o el oncogén K-ras para los NSCLC⁽⁵⁾.

Datos epidemiológicos sobre el cáncer de mama

En cuanto al cáncer de mama, en España, la Red Española de Registro de Cáncer (REDECAN) registró 34.750 casos nuevos en mujeres en 2022, suponiendo el 28,9% del total de cánceres en mujeres, situándolo como el cáncer más frecuente en este grupo poblacional. También se registraron 6.572 defunciones, suponiendo el 15.1% del total de defunciones por cáncer en mujeres, situándolo como el cáncer más mortal en este grupo poblacional. También se estudió la evolución de las tasas ajustadas por edad (TAe) por cada 100.000 personas desde 2002 hasta 2020, y se observó que la incidencia de cáncer de mama en mujeres ascendió de 106,5 casos/100.00 habitantes a 126 casos/100.000 habitantes, suponiendo un ascenso medio anual de su incidencia del 0,9%. La mayoría se diagnostican por encima de los 70 años (29%), y en este rango de edad ocurren el 58% de las defunciones⁽⁶⁾.

En España, el programa de detección precoz de cáncer de mama (DEPRECAM) realiza un cribado basado en una mamografía bienal en mujeres asintomáticas con edades comprendidas entre los 50 y 69 años. Un estudio realizado por EUROSCREEN working group concluye que las mujeres que realizan este cribado reducen en un 25-30% la mortalidad asociada al cáncer de mama con respecto a las mujeres que no realizan el cribado, convirtiéndola en una de las medidas de prevención secundaria que más ha conseguido reducir la mortalidad asociada al cáncer de mama⁽⁷⁾.

En cuanto a la clasificación histológica, el carcinoma infiltrante de mama supone el tipo más frecuente, representando el 40-75% del total de neoplasias malignas de mama⁽⁸⁾. Es interesante recalcar que existe una clasificación molecular basada en la expresión por parte del tumor de receptores de estrógenos (RE), receptores de progesterona (RP) y el receptor de membrana HER-2, puesto que la expresión de estos receptores guiará la terapia complementaria a la cirugía⁽⁹⁾. La expresividad del receptor HER-2 supondrá la adición de trastuzumab y/o pertuzumab al tratamiento sistémico en caso de ser necesario, y una determinación del receptor de estrógenos (RE) $\geq 10\%$ supondrá la adición de terapia hormonal con tamoxifeno, inhibidores de la aromatasas o agonistas de GnRh, siempre como complemento a la cirugía. Pueden añadirse junto a la quimioterapia o usarse de manera independiente^(10,11).

Neutropenia inducida por quimioterapia

Los tratamientos utilizados en oncología no están exentos de efectos secundarios. El más destacable es la mielosupresión de los agentes quimioterapéuticos. Esta mielosupresión es tan severa que los esquemas de tratamiento se diseñan según la cinética de recuperación de la médula ósea tras la instilación de la quimioterapia. La médula ósea es la encargada de sintetizar los elementos formes de la sangre, es decir, las células y las plaquetas. Esta supresión de la actividad de la médula ósea causa un descenso de estos elementos formes, expresándose principalmente en forma de anemia y neutropenia⁽¹²⁾. El periodo en el que la mielosupresión es más intensa y, por tanto, el periodo en el que los niveles de neutrófilos son más bajos, se conoce como periodo nadir. Este periodo es predecible y conocido en cada agente quimioterapéutico. La severidad de la neutropenia ha sido clasificada de acuerdo con los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. en 4 grados⁽¹³⁾:

- Grado 1: neutrófilos de 1,500 a 2,000 células/mm³
- Grado 2: neutrófilos de 1,000 a 1,500 células/mm³
- Grado 3: neutrófilos de 500 a 1,000 células/mm³
- Grado 4: neutrófilos cuando hay < 500 células/mm³

Se considera neutropenia profunda cuando la cuenta es < 100 células/mm³. Cuando el número de neutrófilos es < 500 células/mm³ el riesgo de infección severa aumenta.

Se sabe por la ficha técnica de los agentes quimioterapéuticos que el periodo de mayor neutropenia ocurre sobre los 7-14 días^(14,15).

Además del diagnóstico y la selección del tratamiento para el tumor, uno de los mayores retos de la oncología médica es el tratamiento de los síntomas derivados tanto de la propia enfermedad como de los efectos adversos de los tratamientos. La anorexia y la caquexia son el segundo y tercer síntoma más frecuentemente encontrado en un paciente oncológico, detrás de la astenia, definida como un cansancio físico y/o mental no relacionado con el esfuerzo y que no cede con el reposo ni con el descanso nocturno. La anorexia se define como una falta de apetito, y la caquexia se trata de un estado de desnutrición extremo. El origen de ambos es multifactorial, pero el mayor implicado en el desarrollo de caquexia es la carga tumoral: cuanto mayor sea el tamaño del tumor y el número de células activas, mayor será la pérdida de peso. El origen de la astenia es más difuso. Se cree que es un síntoma reactivo al estado de vulnerabilidad al que se somete el paciente oncológico⁽¹⁶⁾.

Sintomatología del cáncer

El conjunto de ambos recibe el nombre de síndrome de anorexia-caquexia asociado al cáncer (SACC)⁽¹⁶⁾, y su tratamiento consiste en asegurar una adecuada nutrición que permita al paciente ingerir todas las demandas calóricas y nutricionales que su cuerpo necesita. Por otra parte, existen ciertos fármacos con efecto orexígeno que se utilizan en la práctica clínica, como la dexametasona o el megestrol. La dexametasona es un fármaco del grupo de los corticoides, que aumenta el apetito y la sensación de bienestar, pero sus efectos son transitorios y no se acompaña de un aumento ponderal. El megestrol por otra parte sí que se acompaña de una ganancia ponderal y su tiempo de acción es más prolongado, pero sus efectos no son notorios hasta 1-2 semanas tras su inicio. Ninguno de los medicamentos usados está exento de efectos secundarios.

Es evidente la relación entre el cáncer y un estado nutricional deficiente, así como la inmunodepresión⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Sin embargo, en la actualidad existe poca literatura referente a la relación entre el estado nutricional y la neutropenia inducida por las terapias sistémicas utilizadas para tratar cánceres. Este trabajo permitirá identificar la relación entre el estado nutricional del paciente oncológico y el descenso de neutrófilos inducido por las terapias sistémicas utilizadas en los tratamientos oncológicos, y podría servir como precedente para un posible desarrollo de nuevas indicaciones de tratamiento nutricional en este grupo de la población.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

La hipótesis de este estudio sostiene que la presencia de un estado de malnutrición previo al inicio del tratamiento oncológico sistémico se asociaba a mayor descenso en el recuento de neutrófilos durante el periodo nadir en pacientes con cáncer sometidos a dicho tratamiento.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio fue analizar la influencia del estado nutricional basal, previo al inicio del tratamiento oncológico sistémico, sobre la magnitud del descenso de neutrófilos durante el periodo nadir en pacientes con cáncer, entendiéndose por 'influencia' la diferencia en descenso de los neutrófilos en pacientes malnutridos y no malnutridos.

Como objetivos secundarios, fueron propuestos los siguientes:

- Relacionar los resultados obtenidos referentes a la malnutrición en función de la edad del paciente.
- Relacionar los resultados obtenidos referentes al descenso de neutrófilos en función del tipo de cáncer.
- Relacionar los resultados obtenidos referentes al descenso de neutrófilos en función del grado de neutropenia.
- Relacionar la malnutrición con el riesgo de desarrollar neutropenia febril.
- Describir otras variables que puedan influir sobre los niveles de neutrófilos durante el periodo nadir en estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Para dar respuesta a los objetivos propuestos, se realizó un estudio analítico, de carácter observacional, que recogió la información de manera prospectiva, cuyas variables fueron recogidas de manera longitudinal durante un periodo de 2 semanas. En ese intervalo, se realizaron dos determinaciones analíticas separadas por un periodo de 7 a 14 días, mediante las cuales se registraron los valores de hemoglobina, hematocrito, recuento de leucocitos, recuento de neutrófilos, recuento plaquetario y lactato deshidrogenasa (LDH).

La cohorte expuesta fue conformada por los pacientes con diagnóstico de malnutrición, cuyos datos se comparaban con los datos obtenidos de la cohorte no expuesta, a la que pertenecían los pacientes no malnutridos.

La única intervención que no formó parte de la práctica clínica habitual en el diagnóstico y tratamiento del cáncer fue la evaluación del estado nutricional del paciente, la cual no interfirió con el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente, y solamente supuso una adición al conocimiento de su condición clínica.

ÁMBITO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Universitario Ruber Juan Bravo 39, en la ciudad de Madrid, en las fechas comprendidas entre el 11 de febrero y el 11 de abril. La población estudiada estuvo compuesta por pacientes oncológicos, mayores de 18 años, atendidos por el Servicio de Oncología Médica, que fueran a iniciar un tratamiento sistémico como parte del abordaje terapéutico de su enfermedad. Se recogieron datos de un total de 31 pacientes.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión

En este estudio fueron incluidas las personas mayores de 18 años que recibían tratamiento en la Comunidad de Madrid, con un diagnóstico de cáncer de pulmón, cabeza y cuello, vejiga, páncreas, gastrointestinal, mama, tumores ginecológicos o colorrectal, y que fueran a recibir tratamiento sistémico como parte del abordaje terapéutico de su enfermedad.

Criterios de exclusión

Fueron excluidos aquellos pacientes con enfermedades intercurrentes que pudieran modificar el pronóstico de la enfermedad, así como aquellos que, además de la terapia sistémica, recibieran tratamiento con otros fármacos en cuya ficha técnica se incluía la neutropenia como parte de los efectos secundarios posibles, tales como los reguladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM), inhibidores de la aromataasa, anticuerpos monoclonales o inmunoterapia.

CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Teniendo en cuenta la hipótesis planteada, la fórmula usada para realizar el cálculo del tamaño muestral fue la estimación de dos medias independientes, usando la herramienta web *Granmo* (versión 7.11) para calcularla.

Ante la ausencia de bibliografía representativa de este estudio, la estimación se basó en la opinión experta de la Dra. Ana Lucrecia Ruiz Echeverría, doctora y coordinadora del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Ruber Juan Bravo de Madrid. Según dicha estimación, se esperó un descenso de los niveles de neutrófilos 500 unidades mayor en el grupo de malnutridos con respecto al grupo de no malnutridos, con una desviación estándar común de 600 y una tasa de pérdidas de seguimiento del 5%.

Asumiendo un riesgo alfa de 0.05, un riesgo beta de 0.2 (potencia del 80%) y un contraste bilateral, se calculó que se requerían 18 sujetos en el grupo de malnutridos y 36 en el grupo de no malnutridos para detectar una diferencia igual o superior a las 500 unidades.

No obstante, el número total de pacientes finalmente incluidos en el estudio fue inferior al tamaño muestral inicialmente estimado (n=54), alcanzándose un total de 31 participantes. Las posibles repercusiones de esta reducción sobre la interpretación de los resultados se detallan en el apartado de Discusión.

SELECCIÓN Y DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

La *variable principal* del estudio fue el “descenso individual de neutrófilos”, definida como la diferencia absoluta entre el recuento de neutrófilos en dos analíticas seriadas, separadas por 7-14 días. Para su cálculo, se recogieron previamente dos variables secundarias relacionadas:

- “Recuento de neutrófilos en la primera analítica”, realizada antes del inicio del tratamiento sistémico.

- “Recuento de neutrófilos en la segunda analítica”, obtenida durante el periodo nadir.

El descenso de neutrófilos por individuo se calculó mediante la resta del valor del recuento en la primera analítica menos el valor obtenido en la segunda.

Esta variable fue posteriormente comparada en las dos *cohortes* (malnutridos y no malnutridos) para observar si existía alguna diferencia estadísticamente significativa en el descenso de neutrófilos en ambos grupos.

La variable “malnutrición” fue clasificada como dicotómica (“sí/no”) en función de los resultados de los cuestionarios “Nutritional Risk Screening Tool 2002 (NRS-2002)₍₂₀₎” y “criterios GLIM₍₂₁₎” (Anexo 3).

El NRS-2002 se aplicó como herramienta de cribado inicial. Este instrumento consta de dos fases:

- Una fase inicial de cribado compuesta por cuatro preguntas orientadas a identificar el estado nutricional del paciente. En caso de respuesta afirmativa a cualquiera de estas preguntas, se procedía a cumplimentar la fase completa del cuestionario.
- La fase principal evalúa dos componentes: alteraciones del estado nutricional y severidad de la enfermedad actual del paciente y los requerimientos metabólicos que ello conlleva, ambos puntuados de 0 a 3.

A esta puntuación se le añadía un punto adicional si el paciente tenía una edad igual o superior a los 70 años.

Se consideraba que el paciente presentaba riesgo de malnutrición si la puntuación total era mayor o igual a 3 puntos.

Los pacientes con resultado positivo en el NRS-2002 fueron posteriormente evaluados mediante los criterios GLIM para confirmar el diagnóstico de malnutrición. Este instrumento requiere la presencia de al menos un criterio fenotípico (pérdida de peso no intencionada, IMC bajo o disminución de la masa muscular) y un criterio etiológico (presencia de enfermedad o inflamación asociada a la alteración del estado nutricional).

Solo aquellos pacientes que cumplían con ambos criterios (fenotípico y etiológico) fueron clasificados como malnutridos. Los que presentaron un NRS-2002 o unos criterios GLIM con un resultado negativo fueron clasificados como no malnutridos.

Para conocer las *características sociodemográficas* y las *medidas antropométricas* de los pacientes se recogieron las variables de edad, sexo, talla, peso, índice de masa corporal (IMC). El IMC, además de describir el perfil antropométrico, fue empleado para caracterizar el estado nutricional del paciente y facilitar el proceso de clasificación de los pacientes en malnutridos y no malnutridos.

Finalmente, se recogieron algunas *variables secundarias* que respondían a los objetivos secundarios planteados, entre las que se encuentran:

- Presencia o ausencia de neutropenia febril severa en el último mes. Recogida mediante la información proporcionada por el propio paciente y los datos de su historia clínica. Se definió “neutropenia febril” como “una única toma de temperatura oral $> 38,3^{\circ}\text{C}$ o una temperatura de más de 38°C durante 1 hora, en un paciente con un recuento de neutrófilos < 500 células/ μL o < 1000 neutrófilos/ μL cuando esperamos que en las próximas 48 horas descienda a menos de 500 neutrófilos/ μL (22,23)”.
- Tipo de neoplasia diagnosticada. Las neoplasias incluidas en el estudio fueron pulmón, cabeza y cuello, vejiga, páncreas, gastrointestinal, mama, tumores ginecológicos y colorrectal.
- Tipo de tratamiento sistémico administrado. Los tratamientos sistémicos incluidos en el estudio fueron antraciclinas, platinos, taxanos, fluoropirimidinas, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, agentes alquilantes, análogos de los nucleósidos y derivados de la vinca.
- Rango de edad categorizado. Los intervalos de edad establecidos fueron <45 años, 45-65 años y >65 años.
- Severidad de la neutropenia. La severidad de la neutropenia fue clasificada de acuerdo con los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. en 4 grados⁽¹³⁾:
 - Grado 1: neutrófilos de 1,500 a 2,000 células/ mm^3
 - Grado 2: neutrófilos de 1,000 a 1,500 células/ mm^3
 - Grado 3: neutrófilos de 500 a 1,000 células/ mm^3
 - Grado 4: neutrófilos cuando hay < 500 células/ mm^3
 - Neutropenia profunda: < 100 células/ mm^3 .
- Parámetros analíticos recogidos en dos analíticas distintas separadas por 7-14 días. Se recogieron datos sobre el recuento de leucocitos, hemoglobina, hematocrito, plaquetas

y lactato deshidrogenasa (LDH), así como el descenso absoluto de cada uno de estos valores entre ambas mediciones.

RECOGIDA DE DATOS

Los datos relativos a la neoplasia, su diagnóstico y su tratamiento fueron recopilados por el equipo de oncología del Hospital Universitario Ruber Juan Bravo, conformado por los doctores Ana Lucrecia Ruiz Echeverría, Juan Pablo Fusco Morales y Carmen Aida Ramírez Ruda. Dichos datos fueron registrados en la historia clínica de cada paciente. Las analíticas requeridas para el estudio fueron solicitadas por estos mismos profesionales, en el contexto de la práctica clínica habitual.

Por su parte, los datos referentes al estado nutricional del paciente previo al inicio del tratamiento sistémico fueron recogidos por el alumno Unai Varela Salor mediante entrevistas personales a pacientes que se encontraban recibiendo tratamiento sistémico en el hospital de día oncológico, en régimen de hospitalización, o durante sus consultas en el Servicio de Oncología del del Hospital Universitario Ruber Juan Bravo. La información fue proporcionada por el alumno tanto por escrita como de forma oral, adaptando la información a las capacidades intelectuales de cada sujeto.

Para preservar la confidencialidad de los pacientes y cumplir con la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, se realizó una seudonimización basada en un sistema de código alfanumérico único para cada paciente. Para ello, se utilizaron las iniciales de los apellidos y nombre del paciente y, a continuación, se añadió un número secuencial que correspondía al orden de inclusión del paciente en el estudio, con tres cifras para mantener un formato uniforme.

Ejemplo de aplicación:

- Paciente: María Irazola González.
- Orden de inclusión en el estudio: 46.
- Código asignado: **MIG-046**.

En caso de nombres o apellidos compuestos, la inicial escogida ha sido la inicial de la primera palabra dentro del nombre o el apellido. Por ejemplo:

- Paciente: Miguel Ángel Arranz Salces.

- Orden de inclusión en el estudio: 134.
- Código asignado: **MAS-134**.

Ejemplo 2:

- David Sáenz de Tejada Durán.
- Orden de inclusión en el estudio: 223.
- Código asignado: **DSD-223**.

Procedimiento de inclusión y evaluación nutricional

El estudio daba comienzo con la entrega al paciente de la hoja de información al participante (Anexo 5) y el consentimiento informado (Anexo 6). Paralelamente, el alumno ofrecía una explicación verbal del proyecto, detallando su finalidad, los aspectos relacionados con la recogida de datos y el carácter voluntario de la participación, todo ello adaptado al nivel de comprensión y a las capacidades intelectuales de cada paciente.

Tras la firma por parte del paciente del consentimiento informado, se procedía a la evaluación del estado nutricional, haciendo uso de los cuestionarios Nutritional Risk Screening Tool 2002 (NRS 2002)₍₂₀₎ y criterios GLIM₍₂₁₎ (Anexo 3). El resultado de esta valoración test permitió clasificar a los pacientes en malnutridos o no malnutridos.

Durante esa primera visita, y como parte de la práctica clínica habitual, el equipo médico solicitaba una analítica en la que se incluyen, entre otros parámetros, valores de neutrófilos, hemoglobina, hematocrito, porcentaje de neutrófilos, plaquetas y LDH. 7-14 días tras el inicio de la terapia sistémica se solicitaba una nueva analítica con los mismos parámetros para conocer las variaciones de los mismos como consecuencia de las terapias sistémicas.

Finalmente, se accedía a la historia clínica del paciente para conocer el tipo de neoplasia que presenta, su estadio y el tratamiento sistémico que estaba recibiendo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de los datos obtenidos, se llevó a cabo un análisis estadístico descriptivo y analítico, según la naturaleza de las variables.

- Las variables cualitativas fueron medidas en frecuencias absolutas (n) y relativas (%). En este grupo se incluyeron las variables sexo, rango de edad, malnutrición (sí/no), clasificación de neutropenia, infección (sí/no), tipo de cáncer y tipo de quimioterapia.

Para las variables cuantitativas se calcularon las medidas de tendencia central (media y mediana o percentil 50) y la desviación estándar. Para evaluar la normalidad de las variables incluidas en el estudio, se compararon los valores de la media y la mediana, se aplicó la prueba de Shapiro-Wilk (considerando una $p > 0,05$ como indicativa de distribución normal) y se examinó la proximidad de los puntos a la línea de referencia en el gráfico Q-Q. En los casos en los que no se pudo asumir normalidad, se presentó adicionalmente el rango intercuartílico (RIC), definido como el intervalo entre los percentiles 25 y 75. Las variables que no mostraron una distribución normal fueron: IMC, descenso de hematocrito, recuento de leucocitos en la segunda analítica, todas las variables referentes a los neutrófilos, LDH en la primera analítica y descenso de LDH.

En cuanto al análisis bivariante:

- Para el análisis de dos variables cualitativas independientes, se empleó el test de chi cuadrado.
- Para el análisis de una variable cualitativa dicotómica con una cuantitativa independiente, se empleó:
 - o El test de T de Student en caso de que la distribución de la variable cuantitativa siguiera la normalidad.
 - o El test de U de Mann Whitney si no se asumía la normalidad.
- Para el análisis de una variable cualitativa politómica con una cuantitativa independiente que siguiera una distribución acorde con la normalidad, se empleó el test de Anova.

Se consideraron resultados estadísticamente significativos aquellos con un valor de $p < 0,05$.

La medida de asociación empleada para evaluar si la malnutrición constituye un factor de riesgo para el desarrollo de neutropenia febril fue el cálculo del riesgo relativo (RR), con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Un RR igual a 1 indica ausencia de asociación entre ambas variables; un RR superior a 1 sugiere que la malnutrición podría actuar como factor de riesgo; y un RR inferior a 1 indicaría un posible efecto protector.

La herramienta de gestión y administración de datos utilizada fue Jamovi (versión 2.3.21).

ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El trabajo ha sido realizado respetando las normativas en materia de bioética según la declaración de Helsinki, el informe de Belmont, el convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y la biomedicina y la ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica.

El estudio ha sido realizado conforme a la legislación de la UE sobre datos personales, en concreto la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, el Real Decreto 1720/2007, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

El estudio obtuvo el informe favorable (CEImTFG39/24 (TFG_CEIM_24/39)) por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) del Hospital Universitario de Getafe.

RESULTADOS

Se entrevistaron un total de 58 pacientes que iban a recibir quimioterapia como terapia sistémica por una neoplasia, en un periodo comprendido entre el 11 de febrero y el 11 de abril del 2025. De todos los pacientes entrevistados, 27 declinaron participar en el estudio, mientras que 32 leyeron y firmaron el consentimiento informado y la hoja de información al participante, aceptando su participación voluntaria en el estudio. Durante el proceso, no fue posible recopilar todos los datos incluidos en el estudio para un paciente, por lo que fue excluido del estudio, quedando finalmente una muestra de 31 pacientes, que fueron divididos en 12 malnutridos y 19 no malnutridos en función de su puntuación en los cuestionarios NRS-2002 y criterios GLIM (Figura 1).

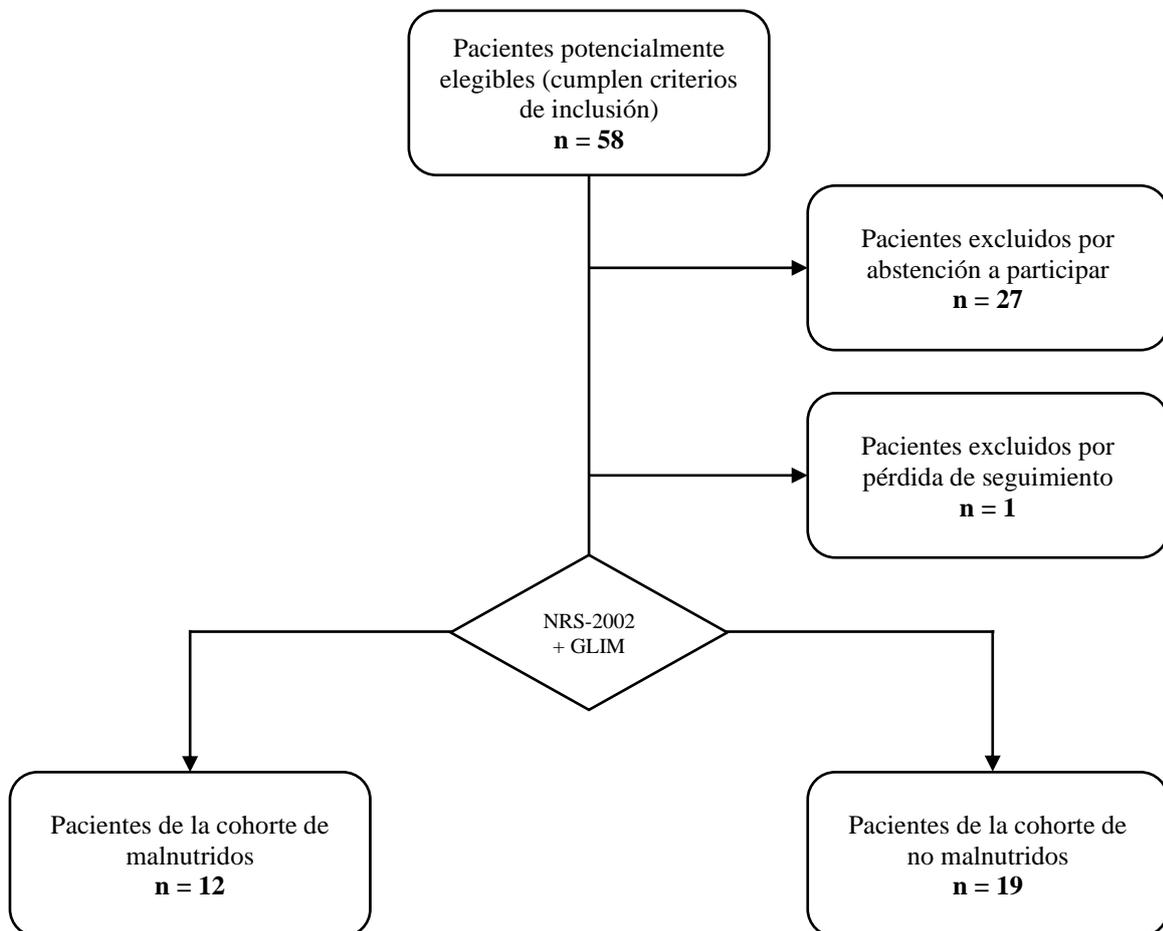


Figura 1: Diagrama de flujo de inclusión y exclusión de los pacientes en el estudio

DESCRIPCIÓN SOCIODEMOGRÁFICA, CLÍNICA Y MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

Se incluyeron en el estudio un total de 31 pacientes, con una edad comprendida entre los 31 y los 86 años, encontrándose la media \pm desviación estándar en los 62,6 \pm 12,3 años. De todos ellos, 13 fueron hombres (41,9%) y 18 fueron mujeres (58,1%).

El peso en los hombres osciló entre los 61 y los 95 Kg, con un peso medio de 75,8 Kg (DE \pm 9,14). En las mujeres, el peso osciló entre los 45 y los 83 Kg, con un peso medio de 59,9 Kg (DE \pm 10,2).

La altura en los hombres osciló entre los 159 y los 183 cm, con una altura media de 175 cm (DE \pm 6,35). En las mujeres, la altura osciló entre los 152 y los 175 cm, con una altura media de 163 cm (DE \pm 6,73).

El índice de masa corporal (IMC) en los hombres osciló entre los 21,7 y los 28,4 cm, con un IMC medio de 24,6 Kg/m² (DE \pm 1,90). En las mujeres, el IMC osciló entre los 18,2 y los 33,7 Kg/m², con un IMC medio de 22,7 Kg/m² (DE \pm 4,51).

Tabla 1: Características sociodemográficas y medidas antropométricas de la muestra

		Hombres (n=13)	Mujeres (n=18)	Total (n=31)
Sociodemografía	Edad (años) (media \pm DE)	68,4 \pm 9,21 (rango 55-86)	58,4 \pm 12,8 (rango 31-79)	62,6 \pm 12,3 (rango 31-86)
Medidas antropométricas	Peso (Kg) (media \pm DE)	75,8 \pm 9,14 (rango 61-95)	59,9 \pm 10,2 (rango 45-83)	66,6 \pm 12,5 (rango 45-95)
	Talla (cm) (media \pm DE)	175 \pm 6,35 (rango 159-183)	163 \pm 6,73 (rango 152-175)	168 \pm 8,95 (rango 152-183)
	IMC (Kg/m ²) (media \pm DE)	24,6 \pm 1,90 (rango 21,7-28,4)	22,7 \pm 4,51 (rango 18,2-33,7)	23,5 \pm 3,73 (rango 18,2-33,7)

DE: Desviación estándar, IMC: Índice de masa corporal

Se evaluó si la muestra obtenida seguía una tendencia acorde con la normalidad para las variables cuantitativas, y se determinó que todas mostraban una tendencia acorde con la normalidad salvo el IMC, el descenso de hematocrito, el recuento de leucocitos en la segunda analítica, todas las variables referentes a los neutrófilos, la LDH en la primera analítica y el descenso de LDH.

De los 31 pacientes incluidos en este estudio, 12 presentaban malnutrición previa al inicio del tratamiento con quimioterapia (38,7%). De estos, cinco eran mujeres (16,1%) y siete, hombres (22,6%).

La edad en los malnutridos osciló entre los 42 y los 79 años, con una edad media de 67,7 años (DE \pm 10,8). En los no malnutridos, la edad osciló entre los 31 y los 86 años, con una edad media de 60 años (DE \pm 12,8).

En la cohorte de pacientes malnutridos, un individuo (3,2 %) tenía menos de 45 años, cinco individuos (16,1 %) tenían una edad comprendida entre los 45 y los 65 años (ambos incluidos), mientras que los seis restantes (19,4 %) eran mayores de 65 años. En la cohorte de pacientes no malnutridos, un paciente (3,2 %) tenía menos de 45 años, trece (41,9 %) tenían entre 45 y 65 años, y cinco (16,1 %) superaban los 65 años de edad.

El peso en los malnutridos osciló entre los 45 y los 80 Kg, con un peso medio de 65,5 Kg (DE \pm 11,9). En los no malnutridos, el peso osciló entre los 46 y los 95 Kg, con un peso medio de 60 Kg (DE \pm 12,8).

La altura en los malnutridos osciló entre los 152 y los 180 cm, con una altura media de 168 cm (DE \pm 8,41). En los no malnutridos, la altura osciló entre los 154 y los 183 cm, con una altura media de 168 cm (DE \pm 10,1).

El índice de masa corporal (IMC) en los malnutridos estaba entre los 18,7 y los 33,3 cm, con un IMC medio de 23,2 Kg/m² (DE \pm 3,72). En los no malnutridos, el IMC estaba entre los 18,2 y los 33,7 cm, con un IMC medio de 23,7 Kg/m² (DE \pm 3,83).

No se identificaron variaciones estadísticamente significativas entre ambos grupos en ninguna de las variables analizadas.

Tabla 2: Características sociodemográficas y medidas antropométricas de los pacientes malnutridos en contraste con los no malnutridos

		Malnutridos (n=12)	No malnutridos (n=19)	P-Valor
Sexo (n(%))	Hombre	7 (22,6)	6 (19,4)	0,141 (*)
	Mujer	5 (16,1)	13 (41,9)	
Edad (años) (media±DE)		66,7±10,8 (rango 42-79)	60±12,8 (rango 31-86)	0,146 (α)
Rango de edad (n(%))	<45 años	1 (3,2)	1 (3,2)	0,337 (α)
	45-65 años	5 (16,1)	13 (41,9)	
	>65 años	6 (19,4)	5 (16,1)	
Peso (Kg) (media±DE)		65,5±11,9 (rango 45-80)	67,3±13,1 (rango 46-95)	0,709 (α)
Talla (cm) (media±DE)		168±8,41 (rango 152-180)	168±10,1 (rango 154-183)	0,911 (α)
IMC (Kg/m²) (media±DE)		23,2±3,72 (rango 18,7-33,3)	23,7±3,83 (rango 18,2-33,7)	0,530 (υ)

p-valor calculado mediante (*): chi cuadrado, (α): T de Student, (υ): U de Mann Whitney
DE: Desviación estándar, IMC: Índice de masa corporal

En la cohorte de pacientes malnutridos, el cáncer más prevalente fue el de pulmón, con un total de 5 casos (16,1%), mientras que en la cohorte de no malnutridos, el cáncer más prevalente fue el de mama, con un total de 8 casos (25,1%). Este estudio determinó que no existe relación entre el tipo de cáncer que presenta el paciente y el riesgo de desarrollar malnutrición (p = 0,124).

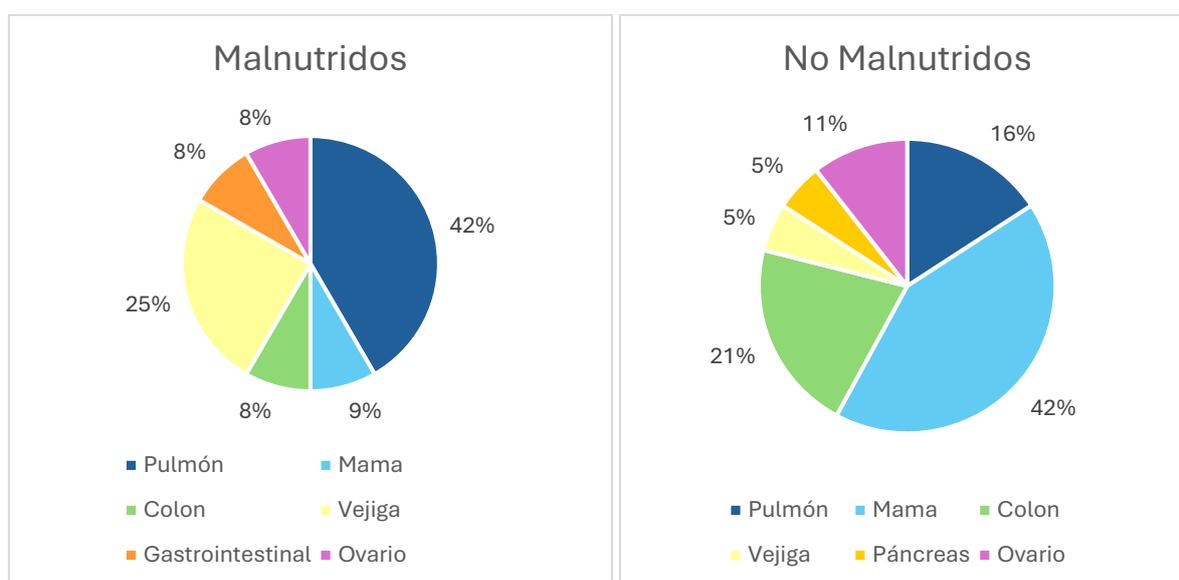


Figura 2: Comparativa de la prevalencia de cáncer en función del estado nutricional en nuestra muestra

OBJETIVO PRINCIPAL: RELACIÓN ENTRE MALNUTRICIÓN Y DESCENSO DE NEUTRÓFILOS INDUCIDO POR QUIMIOTERAPIA

El objetivo principal de este estudio fue determinar si existe algún tipo de relación entre la malnutrición y el descenso de neutrófilos inducido por quimioterapia. En el grupo de pacientes malnutridos, el recuento de neutrófilos en la primera analítica fue de un promedio de 3.800 ± 1.928 células/mm³, mientras que en el grupo de pacientes no malnutridos fue de 3.289 ± 1.912 células/mm³. En la segunda analítica, estos valores descendieron a 2.575 ± 1.098 y 1.932 ± 948 células/mm³, respectivamente, lo que corresponde a un descenso promedio de 1.225 ± 1.004 células/mm³ en el grupo de malnutridos y de 1.358 ± 1.377 células/mm³ en el grupo de no malnutridos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la variación del recuento de neutrófilos entre los pacientes malnutridos y no malnutridos ($p = 0,903$)

Tabla 3: Variaciones en el recuento de neutrófilos realizadas antes recibir quimioterapia y durante el periodo nadir en pacientes malnutridos en contraste con los no malnutridos

	Malnutridos			No malnutridos			P-Valor de descensos
	1ª analítica	2ª analítica	Descenso	1ª analítica	2ª analítica	Descenso	
Neutrófilos (cels/mm ³) (media + DE)	3.800 ± 1.928 (rango 1.800 - 8.500)	2.575 ± 1.098 (rango 1.200 - 5.000)	1.225 ± 1.004 (rango -100 - 3.500)	3.289 ± 1.912 (rango 1.000 - 8,700)	1.932 ± 948 (rango 900 - 4.900)	1.358 ± 1.377 (rango -400 - 3.900)	0,903 (U)

p-valor calculado mediante (U): U de Mann Whitney
DE: Desviación estándar

Asimismo, se calculó el riesgo relativo (RR) para determinar si existía alguna relación entre la malnutrición y el desarrollo de neutropenia inducida por quimioterapia, definida por la presencia de un recuento de neutrófilos en la segunda analítica menor o igual a las 2000 células/mm³. Los resultados determinaron que no existía relación entre la malnutrición y el desarrollo de neutropenia inducida por quimioterapia (RR 1,77, IC 95% 0,860-3,64, $p = 0,075$).

Tabla 4: Determinación del riesgo relativo para el desarrollo de neutropenia inducida por quimioterapia en pacientes malnutridos en contraste con los no malnutridos

	Malnutridos (n=12)	No malnutridos (n=19)	Riesgo relativo (IC 95%)	P - valor
Neutropenia (n(%))	5 (16,1)	14 (45,2)	1,77 (0,860 - 3,64)	0,075 (χ^2)
No neutropenia (n (%))	7 (22,6)	5 (16,1)		

p-valor calculado mediante (χ^2): chi cuadrado
IC: Intervalo de confianza

Ante la ausencia de casos de neutropenia febril en nuestra muestra, no fue posible determinar la relación entre el estado nutricional y el riesgo de desarrollar neutropenia febril.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Determinación de la relación entre malnutrición y descenso de otros valores analíticos

Se realizó un análisis comparativo en los descensos de los valores de hemoglobina, hematocrito, recuento de leucocitos, recuento plaquetario y lactato deshidrogenasa (LDH). Se observó una diferencia estadísticamente significativa en el descenso de plaquetas inducido por quimioterapia, observándose un mayor descenso en el grupo de malnutridos con respecto a los no malnutridos ($p = 0,021$).

El descenso promedio de los valores analíticos tras recibir tratamiento quimioterapéutico en los pacientes malnutridos fue de $0,317 \pm 0,752$ para la hemoglobina, $0,65 \pm 2,26$ para el hematocrito, 1.358 ± 975 para los leucocitos, 17.083 ± 36.087 para las plaquetas y un ascenso de $20,4 \pm 83,8$ unidades para la LDH. En la cohorte de pacientes no malnutridos, el descenso promedio fue de $0,384 \pm 0,929$ para la hemoglobina, $1,06 \pm 2,71$ para el hematocrito, 1.847 ± 1.675 para los leucocitos, 21.895 ± 45.404 para las plaquetas y un ascenso de $21,8 \pm 83,5$ unidades para la LDH. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el descenso promedio de hemoglobina ($p = 0,826$), hematocrito ($p = 0,984$), leucocitos ($p = 0,313$), plaquetas ($p = 0,746$) ni LDH ($p = 0,839$).

Tabla 5: Variaciones en las analíticas realizadas antes recibir quimioterapia y durante el periodo nadir en pacientes malnutridos en contraste con los no malnutridos

	Malnutridos			No malnutridos			P-Valor de descensos
	1ª analítica	2ª analítica	Descenso	1ª analítica	2ª analítica	Descenso	
Hemoglobina (g/dL) (media + DE)	12,5±1,61 (rango 10,4-14,8)	12,2±1,37 (rango 9,9-14)	0,317±0,752 (rango -0, -1,6)	12,5±1,90 (rango 8,6-15,7)	12,1±2,10 (rango 8,1-15,3)	0,384±0,929 (rango -1,4 -2,5)	0,826(α)
Hematocrito (%) (media + DE)	36,8±5,13 (rango 30,1-44,8)	36,1±4,45 (rango 28-41,7)	0,65±2,26 (rango -3,8-4)	37,1±5,49 (rango 25,1-45,6)	36,1±5,93 (rango 24,6-44,2)	1,06±2,71 (rango -3,7 -7,8)	0,984(υ)
Leucocitos (cels/mm3) (media + DE)	5.525±2.155 (rango 2.400-9.500)	4.167±1.687 (rango 1.900-7.200)	1.358±975 (rango -200-3.100)	5.032±2.192 (rango 2.000-9.900)	3.184±1.069 (rango 1.600-6.100)	1.847±1.675 (rango -600-5.300)	0,313(α)
Plaquetas (cels/mm3) (media + DE)	261.500 ±91.732 (rango 113.000-410.000)	244.417 ±72.032 (rango 150.000-381.000)	17.083 ±36.087 (rango -37.000-97.000)	229.211 ±86.246 (rango 112.000-403.000)	207.316 ±71.140 (rango 103.000-326.000)	21.895 ±45.404 (rango -58.000-105.000)	0,746(α)
LDH (UI/L) (media + DE)	254±87,1 (rango 148-420)	234±49,4 (rango 161-302)	-20,4±83,8 (rango -245-43)	261±95,4 (rango 145-506)	239±50,6 (rango 156-327)	-21,8±83,5 (rango -302-56)	0,839(υ)

p-valor calculado mediante (α): T de Student, (υ): U de Mann Whitney

DE: Desviación estándar, LDH: Lactato deshidrogenasa

Determinación de la relación entre el tipo de cáncer y el descenso de neutrófilos

De la cohorte de pacientes malnutridos, el cáncer que presentó un mayor descenso promedio en el recuento de neutrófilos tras la quimioterapia fue el cáncer gastrointestinal, con un descenso medio de 2.000 células/mm³. En la cohorte de no malnutridos, el cáncer que presentó un mayor descenso promedio en el recuento de neutrófilos tras la quimioterapia fue el cáncer de páncreas, con un descenso medio de 3.000 células/mm³. Dado que únicamente se registró un caso de neoplasia gastrointestinal y un caso de neoplasia de páncreas, no fue posible calcular la desviación estándar correspondiente. No se observó una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de cáncer y el riesgo de presentar malnutrición ($p = 0,124$). Con el fin de analizar la posible relación entre el tipo de tumor y el descenso de neutrófilos inducido por la quimioterapia, se agruparon los casos de cáncer de páncreas y tumores gastrointestinales en una única categoría denominada “digestivos”, dado que cada uno de ellos contaba con un solo paciente en la muestra. El análisis reveló que no existía una asociación significativa entre el tipo de cáncer y el descenso del recuento de neutrófilos ($p = 0,591$).

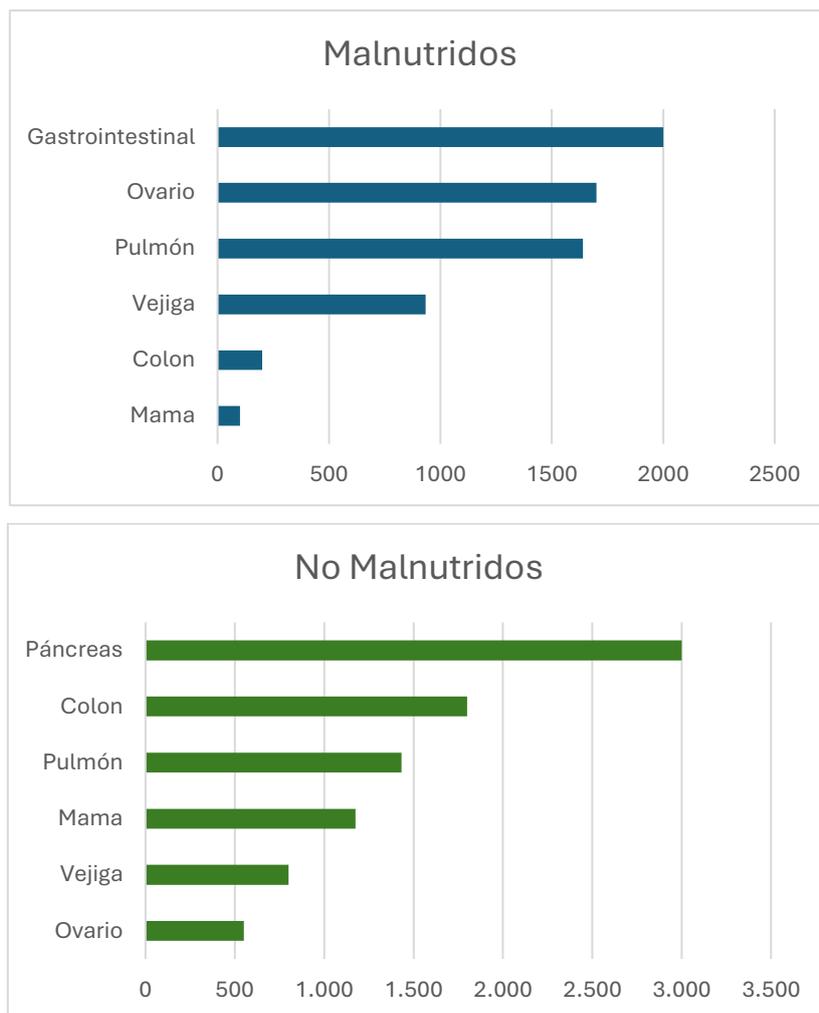


Figura 3: Variaciones en el descenso de neutrófilos dividido por tipo de cáncer en pacientes malnutridos en contraste con los no malnutridos

Determinación de la relación entre el régimen quimioterapéutico y el descenso de neutrófilos

En el grupo de pacientes malnutridos, la familia agentes quimioterapéuticos que se asoció con un mayor descenso promedio en el recuento de neutrófilos fueron los taxanos, con una disminución media de 1.800 ± 1.208 células/mm³. En la cohorte de pacientes no malnutridos, esta reducción fue más pronunciada con los compuestos derivados del platino, con un descenso medio de 2.043 ± 1.567 células/mm³. No obstante, el análisis estadístico realizado no evidenció una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de régimen quimioterapéutico administrado y el descenso en el recuento de neutrófilos ($p = 0,410$).

Tabla 6: Variaciones en el descenso de neutrófilos producido por cada agente quimioterapéutico en pacientes malnutridos en contraste con los no malnutridos

	Malnutridos (n = 12)	No malnutridos (n = 19)	Total (n = 31)	P - valor
↓Platinos (g/dL) (media + DE)	1.200±990 (rango 500-1.900)	2.043±1.567 (rango 0-3.900)	1856±1450 (rango 0-3.900)	0,410 (α)
↓Taxanos (g/dL) (media + DE)	1.800±1.208 (rango 100-3.500)	1.100±1.296 (rango -100 – 3000)	1392±1256 (rango -100-3500)	
↓Fluoropirimidinas (g/dL) (media + DE)	300±200 (rango -100-500)	900±954 (rango 0-1.900)	650±926 (rango -100-1900)	
↓Inhibidores de la topoisomerasa (g/dL) (media + DE)	1.000±100 (rango 900-1.100)	550±1.344 (rango -400-1.500)	1100±200 (rango 900-1500)	

p-valor calculado mediante (α): ANOVA

DE: Desviación estándar

Clasificación de los resultados en función del grado de neutropenia

En el grupo de malnutridos, 7 (22,6%) no presentaron neutropenia, siendo este el grupo predominante. En los no malnutridos la clasificación predominante fue la neutropenia grado 2, con un total de 7 (22,6%) pacientes que la presentaron. No se encontraron variaciones estadísticamente significativas en la clasificación de la neutropenia en ambas cohortes ($p = 0,293$).

Tabla 7: Clasificación de la neutropenia inducida por quimioterapia en malnutridos en contraste con los no malnutridos

	Malnutridos (n =12)	No malnutridos (n = 19)	Total (n = 31)	P - valor
Sin neutropenia (n(%))	7 (22,6%)	5 (16,1)	12 (38,7)	0,293 (χ ²)
Grado 1 (n(%))	3 (9,7%)	6 (19,4)	9 (29)	
Grado 2 (n(%))	2 (6,5%)	7 (22,6)	9 (29)	
Grado 3 (n(%))	0 (0%)	1 (3,2)	1 (3,2)	

p – valor calculado mediante (χ²): chi cuadrado

DISCUSIÓN

El objetivo principal de este estudio pretendía esclarecer si existe alguna relación entre el estado nutricional previo al inicio de la terapia sistémica sobre el descenso de neutrófilos inducido por quimioterapia durante el periodo nadir, que sabemos por la ficha técnica de los medicamentos que se encuentra entre los 7 y los 14 días tras el inicio del tratamiento^(14,15). Los resultados obtenidos muestran que no existe relación entre el estado nutricional previo al inicio del tratamiento sistémico con quimioterapia sobre el descenso de neutrófilos inducido por la quimioterapia, por lo que se rechaza la hipótesis planteada.

COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS DEL OBJETIVO PRINCIPAL

Un estudio realizado por los investigadores H J Andreyev et al.⁽²⁴⁾ determinó que los pacientes que experimentaban una pérdida de peso durante el transcurso de su tratamiento desarrollaban más frecuentemente efectos adversos a las terapias sistémicas, en comparación con los pacientes que no la presentaban ($p < 0,0001$). Las complicaciones más frecuentes fueron el síndrome palmo-plantar y la estomatitis. Asimismo, la pérdida de peso se asoció con una menor supervivencia global ($p < 0,0001$), un periodo libre de enfermedad más corto (5,1 meses frente a 6,3 meses, $p < 0,0001$, Hazard ratio (HR) = 1,25; IC 95%: 1,12-1,39) y una menor tasa de respuesta a la quimioterapia ($p = 0,006$), aunque este resultado podría deberse a que los pacientes con mayores pérdidas de peso recibían regímenes quimioterapéuticos menos agresivos.

En esa misma línea, M Pressoir et al.⁽²⁵⁾ observaron que los pacientes oncológicos malnutridos requerían del uso de antibioterapia a causa de una infección más frecuentemente que aquellos pacientes oncológicos no malnutridos, y que el tiempo de estancia intrahospitalaria era significativamente mayor en el grupo de malnutridos ($19,3 \pm 19,4$ días frente a $13,3 \pm 19,4$ días, $p < 0,0001$), lo cual sugiere un posible impacto del estado nutricional sobre el sistema inmune de los pacientes oncológicos.

Finalmente, un estudio realizado por Lian Liu et al.⁽²⁶⁾ reveló que una pérdida de peso al inicio del tratamiento antineoplásico se asociaba con un mayor riesgo de desarrollar eventos adversos como diarrea, edemas, astenia, náuseas y vómitos en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Asimismo, esta pérdida de peso fue identificada como un factor de mal pronóstico independiente para la supervivencia global (media de 21,1 meses frente a 32,4 meses, $p = 0,00084$) hazard ratio [HR] 1,64).

Diversas investigaciones han relacionado la malnutrición con un peor pronóstico en el tratamiento de enfermedades oncológicas⁽²⁴⁻²⁶⁾. No obstante, hasta la fecha, ningún estudio parece haber evaluado específicamente la relación entre el estado nutricional previo y el descenso en el recuento de neutrófilos inducido por quimioterapia.

A la luz de los hallazgos descritos en la literatura, cabría esperar que el estado nutricional influyera en la magnitud del descenso de los parámetros hematológicos tras la administración de agentes quimioterapéuticos, los cuales actúan sobre la médula ósea y la hematopoyesis. Sin embargo, nuestro estudio no halló una diferencia estadísticamente significativa en el descenso del recuento de neutrófilos inducido por quimioterapia en pacientes malnutridos en contrapartida con aquellos pacientes bien nutridos ($p = 0,903$). Asimismo, la malnutrición no se identificó como un factor de riesgo para el desarrollo de neutropenia ($RR = 1,77$; IC 95%: 0,860–3,64; $p = 0,075$). Adicionalmente, tampoco observamos diferencias estadísticamente significativas en el grado de neutropenia inducida por quimioterapia en ambas cohortes ($p = 0,293$).

Del mismo modo, no se encontró diferencias significativas en el resto valores analíticos incluidos. No obstante, es importante señalar que estos resultados no pueden extrapolarse a la práctica clínica debido a que el tamaño muestral alcanzado no permite establecer conclusiones estadísticamente significativas.

RESUMEN DE LOS PRINCIPALES RESULTADOS

Los hallazgos de este estudio revelan que no existe relación entre la edad y el riesgo de desarrollar malnutrición. Sin embargo, el mismo estudio realizado por Lian Liu et al.⁽²⁶⁾ reveló que los pacientes más ancianos presentaban un mayor riesgo de presentar pérdidas precoces de peso durante el tratamiento antineoplásico ($p = 0,016$). En la misma línea, R Fielding et al.⁽²⁷⁾ realizaron una revisión sistemática de 58 estudios para conocer la relación entre la anorexia/pérdida de apetito y la malnutrición y mortalidad en pacientes ancianos. La malnutrición fue valorada en 15 de los estudios, y todos ellos concluyeron que la malnutrición ocurría más frecuentemente en pacientes ancianos. Por ello, es posible que la falta de asociación entre la edad y el estado nutricional en nuestro estudio pueda ser consecuencia del reducido tamaño muestral incluido, por lo que los resultados no deberían ser tenidos en cuenta para la práctica clínica.

Por otra parte, este estudio no encontró relación entre el tipo de cáncer que presentaba el paciente y el desarrollo de malnutrición. Sin embargo, un estudio multicéntrico realizado por Kathryn M Marshall et al.⁽²⁸⁾ determinó que los pacientes con neoplasias gastrointestinales, de cabeza y cuello y pulmón tenían mayor riesgo de desarrollar malnutrición que aquellos con otras neoplasias, y que los pacientes oncológicos tenían un mayor riesgo de desarrollar malnutrición que los pacientes no oncológicos ($p < 0,0001$).

Finalmente, no se encontró relación entre el tipo de régimen quimioterapéutico y descenso de neutrófilos. Sin embargo, las guías de “The National Comprehensive Cancer Network (NCCN)” y “European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)” clasifican los regímenes quimioterapéuticos en función del riesgo de desarrollar neutropenia febril en leve, moderado y elevado riesgo^(29,30). La razón detrás de esta discrepancia en los resultados puede residir en varias causas. La primera y más importante es la falta de pacientes. Algunos de los regímenes quimioterapéuticos incluidos en el estudio fueron utilizados en un número reducido de pacientes, dificultando el cálculo real de la asociación entre estos dos factores. Por otra parte, a pesar de que los pacientes incluidos comenzaban su primer día de ciclo quimioterapéutico, varios de ellos ya habían recibido previamente algún ciclo de tratamiento, lo que pudo haber influido en los niveles iniciales de neutrófilos, produciendo como consecuencia un menor descenso en los niveles. Finalmente otros factores que influyen en el recuento de neutrófilos, tales como las infecciones intercurrentes u otros tratamientos, pudieron haber influido sobre estas variaciones en el recuento de neutrófilos.

LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Son diversos los factores que pueden influir en los niveles de neutrófilos, lo cual dificulta atribuir el descenso observado exclusivamente al tratamiento quimioterapéutico. Además, la literatura que aborda específicamente la relación entre la malnutrición y la neutropenia inducida por quimioterapia es limitada, lo que complica la comparación y contextualización de los resultados obtenidos.

En adición a lo anteriormente mencionado, la principal limitación de este estudio es el tamaño muestral, que resulta insuficiente para demostrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Sin embargo, la literatura referente a los factores pronósticos y predictores de los tratamientos de las distintas neoplasias es muy extenso, lo que permite contrastar adecuadamente los resultados con estudios que, a pesar de no ser idénticos a este, resultan lo suficientemente similares como para poder ser comparados.

SESGOS Y ESTRATEGIAS PARA MINIMIZARLOS

El principal sesgo consiste en un error aleatorio debido al reducido tamaño muestral obtenido. Un estudio multicéntrico permitiría obtener un mayor número pacientes a incluir en el estudio.

Otro sesgo encontrado durante el proceso fue un sesgo de selección, puesto que varios pacientes recibían otras terapias además de la quimioterapia como tratamiento de su neoplasia, tales como inmunoterapia, hormonoterapia o anticuerpos monoclonales. Para evitar que esto influyera sobre los resultados fueron seleccionados únicamente aquellos pacientes que recibían quimioterapia como único tratamiento sistémico para su neoplasia.

Finalmente, como ya se ha planteado anteriormente, otro sesgo encontrado en este estudio es un sesgo de confusión, debido a que las causas que pueden influir sobre las variaciones en el recuento de neutrófilos son múltiples. Para minimizar el impacto de este sesgo en los resultados aplicamos criterios de exclusión estrictos, en los que se excluyeron a los pacientes que presentaran algunos de estos factores intercurrentes que pudieran modificar los resultados.

APORTE PRINCIPAL DEL ESTUDIO

El principal aporte de este estudio es haber analizado específicamente la relación entre el estado nutricional y la neutropenia inducida por quimioterapia. A diferencia de otros estudios que relacionan la malnutrición con el desarrollo de eventos adversos y la respuesta a los tratamientos, este estudio pretende buscar indicios que nos ayuden a anticiparnos al desarrollo de esos eventos adversos, para aplicar medidas de prevención primaria y mejorar la salud de los pacientes.

IMPLICACIONES PARA LA SALUD Y BIENESTAR Y OBJETIVOS DE DESARROLLO SOSTENIBLE

El presente estudio se relaciona directamente con el Objetivo de Desarrollo Sostenible (ODS) 3, que busca garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades, particularmente en los pacientes oncológicos, un grupo poblacional especialmente vulnerable. Los resultados de este estudio pretenden iniciar el desarrollo de un plan de tratamiento integral de los pacientes oncológicos, teniendo como epicentro del plan cubrir las necesidades

específicas de cada paciente y promover un estado nutricional adecuado que permita establecer regímenes quimioterapéuticos más exigentes que faciliten la reducción completa del tumor.

También se encuentra relacionado con el Objetivo de Desarrollo Sostenible (ODS) 2, que busca eliminar el hambre en el mundo y garantizar una adecuada nutrición para todos los grupos poblacionales. Es bien sabido que la malnutrición está íntimamente ligada al cáncer, y en muchas ocasiones supone un impedimento para la resolución de la enfermedad. Este estudio pretende arrojar luz a algunas de las consecuencias resultantes de un estado nutricional deficitario, lo cual permitiría iniciar un proceso de transformación de los sistemas alimentarios intrahospitalarios para lograr un mundo más inclusivo para este grupo poblacional.

IMPLICACIONES PARA FUTURAS INVESTIGACIONES Y PRÁCTICA CLÍNICA

Debido a los escasos resultados relevantes de este estudio, las implicaciones en futuros estudios son limitadas. Sin embargo, en un supuesto caso en el que se obtuviera la muestra necesaria para realizar los cálculos que permitan responder la hipótesis principal con certeza, y resultara haber una relación entre el estado nutricional y la neutropenia inducida por quimioterapia, los resultados de este estudio aportarían una adición al listado de condiciones acaecidas como consecuencia de un estado nutricional deficitario en pacientes oncológicos, lo que supondría un motivo más para implementar dietas adaptadas a este grupo poblacional.

DIFICULTADES ENCONTRADAS

La principal dificultad de este estudio fue la recogida de los consentimientos informados de los pacientes. Los pacientes oncológicos constituyen un grupo poblacional especialmente vulnerable, frecuentemente sometido a mucho estrés, lo que puede dificultar su disposición a participar en estudios de investigación. Esta circunstancia, sumada al reducido número de pacientes que cumplían con los criterios de inclusión establecidos, limitó considerablemente la recolección de datos. Una formación adecuada en habilidades de comunicación, especialmente en asertividad y escucha activa, podría contribuir a mejorar la eficacia en la transmisión de la información y, en consecuencia, favorecer una mayor aceptación por parte de los pacientes para participar en este tipo de estudios.

CONCLUSIONES

En el presente estudio no se observó una asociación estadísticamente significativa entre la malnutrición y la reducción del recuento de neutrófilos inducida por la quimioterapia.

Asimismo, no se identificó una correlación entre la edad de los pacientes y el riesgo de desarrollar malnutrición. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en el descenso de neutrófilos en función del tipo de cáncer. Del mismo modo, la clasificación de la neutropenia no mostró diferencias relevantes entre pacientes malnutridos y no malnutridos.

Ante la ausencia de casos de neutropenia febril en nuestra muestra, no fue posible determinar la relación entre el estado nutricional y el riesgo de desarrollar neutropenia febril.

Por último, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el descenso de los valores analíticos en los pacientes malnutridos en contraposición con los pacientes no malnutridos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2025. C/Velázquez, 7, Madrid, España. 28001: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); p. 40.
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2024. C/Velázquez, 7, Madrid, España. 28001: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); p. 40.
3. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* mayo de 2024;74(3):229-63.
4. Red Española de Registro de Cáncer (REDECAN). Cáncer de pulmón en España 2022. Av/Cataluña, 21 - 46020 Valencia: Red Española de Registro de Cáncer (REDECAN); p. 1.
5. Horn L, Iams WT. Chapter 78: Neoplasms of the Lung.
6. Red Española de Registro de Cáncer (REDECAN). Cáncer de mama en España 2022. Av/Cataluña, 21 - 46020 Valencia: Red Española de Registro de Cáncer (REDECAN); p. 1.
7. Paci E. Summary of the Evidence of Breast Cancer Service Screening Outcomes in Europe and First Estimate of the Benefit and Harm Balance Sheet. *J Med Screen.* septiembre de 2012;19(1_suppl):5-13.
8. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology.* agosto de 2020;77(2):181-5.
9. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 17 de agosto de 2000;406(6797):747-52.
10. Slamon D, Martin M, Pawlicki M. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2011;
11. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet.* mayo de 2005;365(9472):1687-717.
12. Ángel Herrera Gómez, Alberto Mitsuo León Takahashi, Leonardo Saúl Lino Silva, Rosa Angélica Salcedo Hernández. Manual de Oncología y Procedimientos Médico Quirúrgicos. 7.^a ed. Vol. 1. Prolongación Paseo de la Reforma 1015, Torre A, Piso 16, Col. Desarrollo Santa Fe, C. P. 01376, Ciudad de México: Mcgraw-hill Interamericana de España S.L.; 2023. 872 p.
13. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2009;
14. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios, Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Doxorubicina Accord 2 mg/ml [concentrado para solución para

- perfusión EFG]. Calle Campezo nº 1, Edificio 8, 28022 Madrid, España: Accord Healthcare ES; 2017 nov p. 14.
15. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios, Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Paclitaxel Teva 6 mg/ml [concentrado para solución para perfusión EFG]. Calle Campezo nº 1, Edificio 8, 28022 Madrid, España: Accord Healthcare ES; 2005 sep p. 21.
 16. Encarnación Adrover Cebrián, Emilio Alba Conejo, Miguel Ángel Alonso Bermejo, Juan Victor Apala Zúñiga, Isabel Aragón Manrique, Enrique Aranda Aguilar, et al. Manual SEOM de Cuidados Continuos. 2.^a ed. Vol. 1. C/Velázquez, 7, Madrid, España. 28001: Dispublic, S.L.; 2004. 510 p.
 17. Klastersky J, De Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. septiembre de 2016;27:v111-8.
 18. Weycker D, Li X, Edelsberg J, Barron R, Kartashov A, Xu H, et al. Risk and Consequences of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia in Patients With Metastatic Solid Tumors. *J Oncol Pract*. enero de 2015;11(1):47-54.
 19. Culakova E, Thota R, Poniewierski MS, Kuderer NM, Wogu AF, Dale DC, et al. Patterns of chemotherapy-associated toxicity and supportive care in US oncology practice: a nationwide prospective cohort study. *Cancer Med*. abril de 2014;3(2):434-44.
 20. Sahli L, Hagenbuch N, Ballmer PE, Rühlin M, Imoberdorf R. NRS-2002 components, nutritional score and severity of disease score, and their association with hospital length of stay and mortality. *Swiss Med Wkly*. 14 de julio de 2021;151(2728):w20517.
 21. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr*. febrero de 2019;38(1):1-9.
 22. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial Prophylaxis and Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 20 de febrero de 2013;31(6):794-810.
 23. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 15 de febrero de 2011;52(4):e56-93.
 24. Andreyev HJN, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer*. marzo de 1998;34(4):503-9.
 25. Pressoir M, Desné S, Berchery D, Rossignol G, Poiree B, Meslier M, et al. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. *Br J Cancer*. marzo de 2010;102(6):966-71.

26. Liu L, Erickson NT, Ricard I, Von Weikersthal LF, Lerch MM, Decker T, et al. Early weight loss is an independent risk factor for shorter survival and increased side effects in patients with metastatic colorectal cancer undergoing first-line treatment within the randomized Phase III trial FIRE -3 (AIO KKK -0306). *Int J Cancer*. enero de 2022;150(1):112-23.
27. Fielding RA, Landi F, Smoyer KE, Tarasenko L, Groarke J. Association of anorexia/appetite loss with malnutrition and mortality in older populations: A systematic literature review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. abril de 2023;14(2):706-29.
28. Marshall KM, Loeliger J, Nolte L, Kelaart A, Kiss NK. Prevalence of malnutrition and impact on clinical outcomes in cancer services: A comparison of two time points. *Clin Nutr*. abril de 2019;38(2):644-51.
29. Griffiths EA, Roy V, Alwan L, Bachiashvili K, Baird J, Cool R, et al. NCCN Guidelines® Insights: Hematopoietic Growth Factors, Version 1.2022: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. mayo de 2022;20(5):436-42.
30. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Lago LD, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. enero de 2011;47(1):8-32.

ANEXOS

ANEXO 1: TABLA DE VARIABLES

<i>Variable</i>	<i>Categoría/unidad de medida</i>	<i>Explicación</i>
VARIABLES PRINCIPALES		
Malnutrición	Sí/No	Determinada por los resultados de las escalas NRS-2002 y criterios GLIM. La positividad en ambas escalas clasifica a los pacientes en malnutridos.
Descenso de neutrófilos	Células/mm ³	Diferencia absoluta entre el recuento de neutrófilos en dos analíticas seriadas, separadas por 7-14 días
Medidas antropométricas y características sociodemográficas		
Edad	Años	
Sexo	Hombre/Mujer	
Talla	cm	
Peso	Kg	
IMC	Kg/m ²	El cálculo del IMC se realiza de la siguiente manera: $IMC = \frac{Peso (Kg)}{Estatura (m) \times Estatura (m)}$
Valores analíticos		
Hemoglobina	g/dL	Se midieron los niveles de hemoglobina de cada paciente en una primera analítica realizada durante la primera visita a consulta. Posteriormente se realizó una segunda analítica durante el periodo nadir y se calculó el descenso medio de hemoglobina tanto en la cohorte expuesta como en la no expuesta. Este proceso se aplicó a todos los valores analíticos incluidos en el estudio.
Hematocrito	%	
Leucocitos	Células/mm ³	
Neutrófilos	Células/mm ³	
Plaquetas	Células/mm ³	
LDH	U/L	
Otras variables secundarias		
Rango de edad	Años	<ul style="list-style-type: none"> - Joven: <45 años - Intermedio: 45 – 65 años, ambos incluidos - Mayor: >65 años
Clasificación de la neutropenia	Células/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> - Grado 1: neutrófilos de 1,500 a 2,000 células/mm³ - Grado 2: neutrófilos de 1,000 a 1,500 células/mm³ - Grado 3: neutrófilos de 500 a 1,000 células/mm³ - Grado 4: neutrófilos cuando hay < 500 células/mm³

		- Neutropenia profunda: < 100 células/mm ³
Neutropenia febril	Sí/No	Definida como una única toma de temperatura oral > 38,3°C o una temperatura de más de 38°C durante 1 hora, en un paciente con un recuento de neutrófilos < 500 células/μL o < 1000 neutrófilos/μL cuando esperamos que en las próximas 48 horas descienda a menos de 500 neutrófilos/μL
Cáncer	Cualitativa politómica	Las neoplasias incluidas en el estudio fueron pulmón, cabeza y cuello, vejiga, páncreas, gastrointestinal, mama, tumores ginecológicos y colorrectal
Quimioterapia	Cualitativa politómica	Los tratamientos sistémicos incluidos en el estudio fueron antraciclinas, platinos, taxanos, fluoropirimidinas, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, agentes alquilantes, análogos de los nucleósidos y derivados de la vinca

ANEXO 2: RESOLUCIÓN POSITIVA DEL CEIm O COMISIÓN

INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm) DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GETAFE

D. Óscar Peñuelas Rodríguez, Presidente del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) del Hospital Universitario de Getafe

CERTIFICA:

Que ha sido revisada la documentación presentada por la Investigadora principal Dña. Unai Varela Salor, alumna de la Facultad de Medicina de la Universidad Europea de Madrid, en la que se incluyen los cambios solicitados en el informe favorable condicionado, emitido por el CEIm de este Hospital, en la reunión que tuvo lugar el día miércoles, 09 de octubre de 2024 (A09/24), en relación a la evaluación del Trabajo fin de Grado titulado: **“Impacto del estado nutricional sobre los niveles de neutrófilos durante el periodo nadir en pacientes con cáncer bajo tratamiento sistémico en el servicio de oncología médica del Hospital Universitario Ruber Juan Bravo de Madrid”**.

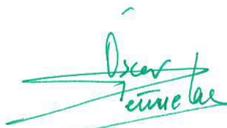
- **Protocolo:** Versión 2.0, 07/02/2025

Y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.

Por ello, este Comité emite **Informe Favorable** sobre la realización de dicho Trabajo fin de Grado a, Dña. Unai Varela Salor, alumna del Grado Medicina de la Universidad Europea de Madrid, como Investigadora principal y cuya tutora es la Dra. Ana Lucrecia Ruiz Echevarría, del Hospital Universitario Ruber Juan Bravo.

Lo que firmo en Getafe, a 11 de febrero de 2025.



Fdo.: D. Óscar Peñuelas Rodríguez
Presidente del CEIm
Hospital Universitario de Getafe

CEImTFG39/24 (TFG_CEIM_24/39)

ANEXO 3: ESCALAS DE NUTRICIÓN

La inclusión de los pacientes en malnutridos o no malnutridos dependerá de los criterios GLIM y la Nutritional Risk Screening Tool 2002 (NRS-2002).

Los criterios GLIM es un modelo de screening y diagnóstico de malnutrición realizado en dos pasos. El primer paso consiste en realizar un screening de pacientes en riesgo de malnutrición usando el Nutritional Risk Screening Tool 2002[]:

Screening inicial		Sí	No
1	IMC<20,5		
2	Pérdida de peso en los últimos 3 meses		
3	Reducción de la ingesta en la última semana		
4	¿Enfermedad grave		
Si la respuesta a algunas de estas preguntas es “Sí”, se debe pasar el cribado completo:			

Alteración del estado nutricional		Severidad de la enfermedad (requerimientos/estrés-metabolismo)	
Normal	0	Requerimientos normales	0
Pérdida de peso >5% en 3 meses, o ingesta <50-75% de las necesidades en la semana precedente	1	Fractura de cadera. Pacientes crónicos con complicaciones agudas: hemodiálisis, diabetes, cirrosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, oncología	1
Pérdida de peso >5% en 2 meses, o índice de masa corporal de 18,5-20,5 kg/m ² + alteración del estado general o ingesta del 25-50% de las necesidades en la semana precedente	2	Cirugía mayor abdominal Accidente vascular cerebral Infecciones severas, neoplasias hematológicas	2
Pérdida de peso >5% en 1 mes (>15% en 3 meses) o índice de masa corporal de <18,5 kg/m ² + alteración del estado general o ingesta del 0-25% de las necesidades en la semana precedente	3	Traumatismo craneoencefálico Trasplante de medula ósea Pacientes de unidad de cuidados intensivos (APACHE>10)	3
Puntos		Puntos	

Añadir un punto si la edad es >70 años.

Si la puntuación total es ≥ 3 , el paciente presenta riesgo de desnutrición.

El segundo paso consiste en utilizar los criterios GLIM en aquellos pacientes en riesgo de malnutrición según el NRS-2002^[1]:

Criterios fenotípicos	Criterios etiológicos
Pérdida de peso >5% en últimos 6 meses o >10% en más de 6 meses	Disminución de la ingesta o asimilación de alimentos: ≤50% de ingesta recomendada durante >1 semana, ≤100% de ingesta recomendada durante >2 semana o presencia de cualquier alteración gastrointestinal crónica que altere la asimilación de alimentos
IMC < 20 si <70 años o <22 si ≥70 años En asiáticos <18,5 si <70 años o <20 si ≥70 años	
Reducción de la masa muscular según técnica validada de medición de la composición corporal	Inflamación debida a una enfermedad aguda, cirugía o enfermedad crónica
El diagnóstico de desnutrición requiere al menos 1 criterio fenotípico anómalo y 1 criterio etiológico anómalo	

ANEXO 4: NECESIDAD DE DOTACIÓN DE ENFERMERÍA

NECESIDAD DE DOTACIÓN DE RECURSOS HUMANOS DEPENDIENTE DE DIRECCIÓN DE ENFERMERÍA EN ENSAYO CLÍNICO/PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio	Impacto del estado nutricional sobre los niveles de neutrófilos durante el periodo nadir en pacientes con cáncer bajo tratamiento sistémico en el Hospital Universitario Ruber Juan Bravo de Madrid
Investigador principal	Unai Varela Salor
Centro	Hospital Universitario Ruber Juan Bravo

Se hace contar:

Que en el desarrollo del ensayo clínico/proyecto de investigación arriban enunciado

- SÍ se precisa de la colaboración de personal dependiente de la Dirección de Enfermería extraordinaria a la práctica habitual de cuidados de los pacientes tratados con esta patología

Para la realización de dichas actividades

- Se ha incluido personal dependiente de la Dirección de Enfermería del Servicio/Unidad en el equipo de investigación en horario independiente al asistencial
- Se han contratado personal dependiente de la Dirección de Enfermería externos a cargo del proyecto
- Es la Fundación de Investigación del Hospital Universitario de Getafe la que proporciona el recurso

En cualquier caso el personal dependiente de la Dirección de Enfermería firmante se compromete a realizar dichas actividades sin que ello interfiera en la realización de las actividades que tienen habitualmente encomendadas, si son personal de la Unidad.

En caso de personal dependiente de la Dirección de Enfermería externo a la Unidad, asume todas las cargas asistenciales sin que supongan ninguna actividad para el equipo de la Unidad (No olvidar firmas de los responsables página siguiente)

- NO precisa la realización de técnicas y/o actividades de personal dependiente de la Dirección de Enfermería a las que se desarrollan de manera habitual en los pacientes con esta patología.

Madrid, a de de 20

Fdo.:
Dirección Enfermería

ANEXO 5: HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE

Nombre del estudio	Impacto del estado nutricional sobre los niveles de neutrófilos durante el periodo nadir en pacientes con cáncer bajo tratamiento sistémico en el Hospital Universitario Ruber Juan Bravo de Madrid
Investigador principal	Unai Varela Salor
Centro	Hospital Universitario Ruber Juan Bravo

Introducción:

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación que se realizará para el desarrollo de un Trabajo de Fin de Grado, en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por un Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital de Getafe. Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir si acepta o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir. Si tiene alguna duda puede dirigirse a la Dra. Ana Lucrecia Ruiz Echeverría. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

En este estudio participa el Hospital Ruber Juan Bravo junto con la Universidad Europea de Madrid.

Participación voluntaria:

Le invitamos a participar en el estudio porque ha sido diagnosticado de un cáncer que precisa un tratamiento sistémico que causa un descenso de los niveles de neutrófilos en sangre.

Objetivo del estudio:

Este estudio busca determinar si existe algún tipo de relación entre el estado nutricional del paciente con los niveles de neutrófilos durante el periodo nadir de la quimioterapia. Para ello, se realizará un cuestionario sobre el estado nutricional y se pedirá permiso para acceder a la historia clínica. Le solicitamos permiso para poder realizar este cuestionario y para poder acceder a los datos de su historia clínica para incluirlos en nuestro estudio. Estos datos serán seudonimizados, y su nombre no figurará en ningún momento en el estudio.

Su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir NO participar. Si decide participar, puede cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su atención sanitaria.

El estudio comenzará determinando el estado nutricional de cada paciente con un cuestionario y realizando una analítica rutinaria el primer día de consulta y otra a los 7-10 días. El número total de sujetos que se incluirán es de 100.

Los resultados de este estudio nos permitirán plantear futuras estrategias de tratamiento en este grupo de la población. Es importante que comprenda que es posible que no obtenga ningún beneficio para su salud por participar en este estudio.

Protección de datos personales:

El investigador se compromete al cumplimiento Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones en caso de urgencia médica o requerimiento legal. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustarán a lo dispuesto en esta ley.

El acceso a su información personal identificada quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, autoridades sanitarias extranjeras), al Comité de Ética de la Investigación y personal autorizado por el promotor (monitores del estudio, auditores), cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Los datos se recogerán en un fichero de investigación responsabilidad de la institución y se tratarán en el marco de su participación en este estudio.

De acuerdo a lo que establece la legislación de protección de datos, usted puede ejercer los derechos de acceso, rectificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos, pero sí se utilizarán los que ya se hayan recogido.

Los datos codificados pueden ser transmitidos a terceros y a otros países pero en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito o para su uso en publicaciones científicas pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Contacto en caso de duda:

Si durante su participación tiene alguna duda o necesita obtener más información, póngase en contacto con:

- Unai Varela Salor: Estudiante de medicina de la Universidad Europea de Madrid. Tlf.: 688877049. unai varell10@gmail.com.
- Ana Lucrecia Ruiz Echeverría: Doctora y coordinadora del servicio de oncología médica del Hospital Ruber Juan Bravo de Madrid. 677362738. alruize12@gmail.com.

D. /Dña., de años de edad y con DNI nº

Manifiesto que he leído y entendido la hoja de información que se me ha entregado, que he hecho las preguntas que me surgieron sobre el proyecto y que he recibido información suficiente sobre el mismo.

Comprendo que mi participación es totalmente voluntaria, que puedo retirarme del estudio cuando quiera sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el Proyecto de Investigación titulado “Influencia del estado nutricional sobre los niveles de neutrófilos durante el periodo nadir en pacientes con cáncer bajo tratamiento sistémico”.

He sido también informado/a de que mis datos personales serán protegidos e incluidos en un fichero que deberá estar sometido a y con las garantías del Reglamento General de Protección de Datos (RGPD), que entró en vigor el 25 de mayo de 2018 que supone la derogación de Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre referidos a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales

Tomando ello en consideración, OTORGO mi CONSENTIMIENTO para cubrir los objetivos especificados en el proyecto.

Madrid, a de de 20

ANEXO 6: CONSENTIMIENTO INFORMADO

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA INCLUSIÓN DE SUS DATOS EN LA INVESTIGACIÓN

Título del Proyecto: Impacto del estado nutricional sobre los niveles de neutrófilos durante el periodo nadir en pacientes con cáncer bajo tratamiento sistémico en el Hospital Universitario Ruber Juan Bravo de Madrid

Investigador Principal: Unai Varela Salor.

Yo, _____

Declaro que:

- He leído la hoja de información que me han facilitado.
- He podido formular las preguntas que he considerado necesarias acerca del estudio.
- He recibido información adecuada y suficiente por el investigador abajo indicado sobre:
 - Los objetivos del estudio y sus procedimientos.
 - Los beneficios e inconvenientes del proceso.
 - Que mi participación es voluntaria y altruista
 - El procedimiento y la finalidad con que se utilizarán mis datos personales y las garantías de cumplimiento de la legalidad vigente.
 - Que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento (sin necesidad de explicar el motivo y sin que ello afecte a mi atención médica) y solicitar la eliminación de mis datos personales.
 - Que tengo derecho de acceso y rectificación a mis datos personales.

CONSIENTO EN LA PARTICIPACIÓN EN EL PRESENTE ESTUDIO

SÍ NO

(marcar lo que corresponda)

Para dejar constancia de todo ello, firmo a continuación:

Fecha

Firma.....

Nombre investigador

Firma del investigador (Ana Lucrecia Ruiz Echevarría, tutora clínica)

.....

APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo,

revoco el consentimiento de participación en el proceso, arriba firmado.

Firma y Fecha de la revocación