



Infecciones en pacientes hemato-oncológicos: análisis descriptivo en la Unidad Académica de Hematología, Uruguay, 2022

Unidad Académica de Hematología, Hospital de Clínicas.
Facultad de Medicina, Universidad de la República.

AUTORES: Br. Borba M.¹, Br. Buero R.¹, Br. Mañana M.¹,
Br. Rotemberg F.¹, Br. Sequeira A.¹, Br. Villar M.¹

ORIENTADORES: Dra. Stevenazzi, M.², Dra. Ranero, S.³

INSTITUCIONES PARTICIPANTES: Hospital de Clínicas, Universidad
de la República Oriental del Uruguay, Cátedra de Hematología.

REGISTRO MSP: 8271081

NÚMERO DE GRUPO: 82

1. Estudiantes del Ciclo de Metodología Científica II, Facultad de Medicina de la
Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

2. Profesora Agregada de la Unidad Académica de Hematología, Hospital de
Clínicas, Facultad de Medicina de la Universidad de la República, Montevideo,
Uruguay.

3. Asistente de la Unidad Académica de Hematología, Hospital de Clínicas, Facultad
de Medicina de la Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	3
2. RESUMEN	4
3. INTRODUCCIÓN.....	6
3.1. MARCO TEÓRICO.....	6
3.1.1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER.....	6
3.1.2. CÁNCER E INMUNODEFICIENCIA.....	7
3.1.3. CÁNCER E INFECCIONES.....	7
3.1.4. ALTO RIESGO INFECCIOSO.....	8
3.1.5. PROFILAXIS Y TRATAMIENTOS ANTIMICROBIANOS	9
3.2. PLANTEO DEL PROBLEMA Y ANTECEDENTES.....	11
3.3. JUSTIFICACIÓN.....	13
4. OBJETIVOS.....	12
4.1. OBJETIVO GENERAL.....	12
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	12
5. METODOLOGÍA.....	12
5.1. TIPO DE ESTUDIO.....	12
5.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	12
5.3. PLAN DE ANÁLISIS.....	13
5.4. VARIABLES.....	13
5.5. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS E INDICADORES.....	15
5.6. RECOLECCIÓN DE DATOS	16
5.7. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	16
5.8. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.....	17
6. RESULTADOS.....	18
6.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	18
6. 2. FOCOS, ETIOLOGÍAS Y TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES.....	21
7. DISCUSIÓN.....	24
8. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS.....	25
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26
10. AGRADECIMIENTOS.....	30
11. ANEXOS.....	31
11.1. CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	31
11.2: TABLA 1 . RIESGO DE NEUTROPENIA SEGÚN INTENSIDAD DE PLANES QT	35
11.3: GLOSARIO	36

1. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1 . Riesgo de neutropenia según intensidad de planes QT o fármacos _ pág 9

Tabla 2. Características demo-epidemiológicas de la población de estudio _ pág 22

Fig. 1. Porcentaje de tipos de neoplasias según grupos _ pág 23

Fig. 2. Porcentaje de tipos de tratamientos antineoplásicos en la población de estudio _ pág 23

Fig. 3. Distribución de los pacientes neutropénicos _ pág 25

Fig. 4. Porcentaje de tipos de profilaxis en la población de estudio _ pág 25

Fig. 5. Porcentaje de focos de infección _ pág 25

Fig. 6. Flujograma de tratamientos empíricos en los pacientes neutropénicos _ pág 27

Tabla 3. Caracterización de los pacientes con infección con etiología aclarada _ pág 27

2. RESUMEN

Introducción. Las neoplasias hematológicas representan un estado de inmunodeficiencia secundaria. Entre sus complicaciones, destacan las infecciones, las cuales ensombrecen el pronóstico vital y funcional a corto plazo. La neutropenia es un factor de riesgo considerado en la estratificación de estos pacientes en bajo, moderado y alto riesgo (AR) infeccioso.

Objetivo. Conocer el comportamiento epidemiológico de las infecciones que padecen los pacientes hemato-oncológicos (HO) de AR infeccioso en su primer ingreso a la Unidad Académica de Hematología (UAH) del Hospital de Clínicas (HC) durante el año 2022.

Metodología. Se realizó un estudio de tipo observacional descriptivo. Se realizó la revisión de historias clínicas. El proyecto fue aprobado por el Comité de ética de Investigación del HC.

Resultados. Se incluyeron 18 pacientes HO de AR infeccioso. La prevalencia de infección fue de 66,67%. El tipo de neoplasia más frecuente fue la leucemia aguda mieloide (50%). Los tratamientos antineoplásicos más frecuentes fueron la 5-Azacitidina y el TPH alogénico bajo tratamiento inmunosupresor (50%). Se comparó la presencia de neutropenia y el tipo de esquema profiláctico entre los pacientes no infectados e infectados. Se encontró una mayor prevalencia de neutropenia ($p=0,004$) y de esquemas profilácticos combinados ($p=0,02$) en el grupo infectados. El tipo de infecciones más prevalentes fueron la sepsis sin foco primario conocido (50,00%), seguido por la neumonía (25,00%). En la mayoría de los pacientes no se logró el aislamiento microbiano (58,33%). El tratamiento antimicrobiano empírico se realizó siguiendo el algoritmo de neutropenia febril, empleándose en el 90% de los casos piperacilina/tazobactam o meropenem.

Conclusiones. La prevalencia de neutropenia y de esquemas profilácticos combinados fue mayor en el grupo de pacientes que desarrollaron infección durante su ingreso hospitalario. En la mayoría de los pacientes no se determinó la etiología ni el foco primario de infección.

Palabras clave: Neoplasia, hemato-oncológico, infección, alto riesgo infeccioso, neutropenia febril.

2. SUMMARY

Introduction. Hematologic neoplasms signify a state of secondary immunodeficiency, with infections emerging as prominent complications that significantly impact short-term vital and functional prognoses. Neutropenia, a recognized risk factor, plays a crucial role in stratifying patients into low, moderate, and high infectious risk categories

Objective. The study aims to understand the epidemiological patterns of infections in hemato-oncological (HO) patients with infectious risk (IR) during their initial admission to the Academic Unit of Hematology (UAH) at the Hospital de Clínicas (HC) in the year 2022.

Methodology. An observational descriptive study was conducted, involving the review of medical records. The project received approval by the Research Ethics Committee of HC.

Results. Eighteen HO patients with infectious risk were included. The prevalence of infection was 66.67%. Acute myeloid leukemia constituted the most frequent neoplasm (50%). The most common antineoplastic treatments were 5-Azacitidine and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation under immunosuppressive treatment (50%). The presence of neutropenia and the type of prophylactic regimen were compared between infected and non-infected patients. A higher prevalence of neutropenia ($p=0.004$) and combined prophylactic regimens ($p=0.02$) was found in the infected group. The most prevalent types of infections were sepsis without a known primary focus (50.00%), followed by pneumonia (25.00%). Microbial isolation was unsuccessful in the majority of patients (58.33%). Empirical antimicrobial treatment followed the febrile neutropenia algorithm, with piperacillin/tazobactam or meropenem used in 90% of cases.

Conclusions. The prevalence of neutropenia was elevated among patients who developed infections during their hospital admission. Etiology and the primary focus of infection remained undetermined in most cases.

Keywords: Neoplasm, hematologic-oncologic, infection, high infectious risk, febrile neutropenia.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. MARCO TEÓRICO

3.1.1 DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER

El cáncer se define como un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la proliferación anormalmente acelerada de las células de un tejido, con capacidad de propagación e invasión local y a distancia. ¹ Dichas alteraciones celulares son producto de un proceso de transformación maligna que resulta de la interacción entre factores genéticos de la persona afectada y agentes externos (cancerígenos físicos, químicos y biológicos). ²

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce al cáncer como la principal causa de muerte en el mundo, habiendo sido responsable de casi 10 millones de muertes en el año 2020 ³ Según el tejido u órgano de origen, se clasifican en neoplasias sólidas y neoplasias hematológicas. Los tumores sólidos son los más frecuentes, destacándose por incidencia y mortalidad en nuestro medio, el cáncer de mama, próstata, pulmón y colorrectal. ⁴ Las neoplasias hematológicas son menos frecuentes, presentando una incidencia del 6% anual a nivel mundial ⁵ y tienen su origen en células alteradas de la médula ósea o la sangre periférica, principalmente pertenecientes al sistema inmune.

La amplia variedad de patologías que se incluyen en este grupo (con diferencias moleculares y celulares, diversidad de presentaciones clínicas y comportamiento biológico) ⁶ ha determinado dificultades para su sistematización. En el año 2016 la OMS actualizó la clasificación de las neoplasias hematológicas a partir del avance en el análisis de la expresión génica. Según su estirpe celular de origen, se reconocen dos grupos de neoplasias: mieloides y linfoides. ^{7 8} Por prevalencia y mortalidad se destacan las leucemias (mieloides y linfoides), los linfomas y el mieloma múltiple.

La leucemia es un cáncer hematológico caracterizado por el aumento permanente y anormal del número de leucocitos, con invasión de la médula ósea, lo cual impide el desarrollo normal de las células progenitoras hematopoyéticas. ⁹ Los linfomas son el conjunto de enfermedades neoplásicas de los linfocitos. Se diferencian de las leucemias en que el proceso oncogénico ocurre en las fases extramedulares del desarrollo linfocitario. El origen de los diferentes linfomas dependerá de la estirpe y de la etapa en la que el linfocito inicia su proceso de malignización. ¹⁰

Los linfomas se clasifican en dos grupos: Linfoma de Hodgkin (LH) y Linfoma no Hodgkin (LNH), siendo este último la décima causa de mortalidad por cáncer tanto en hombres como en mujeres, en Uruguay.⁴

El tratamiento de las neoplasias hematológicas depende de la enfermedad y su estadio evolutivo, así como también de las características del paciente.¹¹ Las opciones terapéuticas actualmente disponibles incluyen la quimioterapia, la inmunoterapia, trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) y la radioterapia (RT), las cuales pueden emplearse en forma simple o combinada. Los planes de QT son muchos y de diferente intensidad, la cual tendrá impacto fundamentalmente en la mielosupresión, con un descenso de las células de la médula ósea, expresadas en sangre periférica como citopenias, siendo la neutropenia uno de los efectos esperados. Los mismos se encuentran resumidos en la tabla 1 (en anexos).

3.1.2. CÁNCER E INMUNODEFICIENCIA

El cáncer se reconoce como una causa de inmunodeficiencia secundaria o adquirida. Las células tumorales interfieren con los mecanismos de inmunidad celular y humoral, alterando la maduración de los leucocitos en los órganos linfoides primarios (especialmente en la médula ósea), la expresión de los complejos de histocompatibilidad y la secreción de anticuerpos.¹³

Por otra parte, si bien la supervivencia de los pacientes HO ha mejorado gracias al empleo de la QT, RT y TPH, dichos tratamientos también aumentan la incidencia de infecciones¹⁴, ya que inhiben el desarrollo y proliferación de las células inmunes, induciendo un estado de inmunodepresión variable que contribuye a aumentar aún más el riesgo infeccioso de los pacientes oncológicos.¹⁵

3.1.3. CÁNCER E INFECCIONES

Una de las principales complicaciones a las que están expuestos los pacientes hemato-oncológicos (HO) son las infecciones. Se estima que entre el 50 y 80% de los pacientes HO desarrollarán alguna infección durante el curso de la su enfermedad y/o tratamiento, hecho que agrega una importante carga de morbi-mortalidad a estos pacientes¹⁶

A su vez, las infecciones se asocian a la demora o a la reducción de las dosis de los esquemas quimioterápicos (lo cual reduce las probabilidades de éxito terapéutico), aumentan el tiempo de estadía hospitalaria (exponiendo a los pacientes a otras complicaciones tales como trombosis venosas, insuficiencia renal, desnutrición, exposición a otros gérmenes multirresistentes), y además aumentan los costos sanitarios.¹⁴

A pesar de los esfuerzos por disminuir su incidencia, las complicaciones infecciosas continúan siendo un problema de salud que ensombrece el pronóstico de los pacientes HO a corto plazo.^{17 18}

Característicamente, los pacientes HO sufren infecciones invasivas, causadas principalmente por bacterias y hongos altamente virulentos que expresan mecanismos de resistencia antimicrobiana, propios del ámbito nosocomial y desarrollados en gran medida por el empleo de esquemas de tratamiento antimicrobiano empíricos.^{16 17 19} De hecho, en los últimos años, se ha asistido a un cambio epidemiológico, siendo las bacterias gram positivas aerobias (*Estafilococos coagulasa* negativos, *S. aureus* y *S. pneumoniae*) los agentes más frecuentemente aislados en estos pacientes, seguidos de las bacterias gram negativas (*E. coli*, *P. aeruginosa*, etc).²⁰

La infección clínicamente documentada ocurre solo en un 20-30% de los episodios febriles, constituyendo en la mayoría fiebre de origen desconocido. La mayoría de las infecciones en pacientes con neutropenia febril son debidas a la microflora endógena y los sitios más frecuentes de infección son el aparato respiratorio, urinario y digestivo, además de piel y partes blandas. La bacteriemia ocurre en 10% a 25% de los casos y en su mayoría son en contexto de neutropenia profunda y prolongada, aislándose en el 45-70% bacterias gram positivas.²¹

La presentación clínica de las infecciones suele ser paucisintomática, predominando síntomas inespecíficos como la fiebre, debido a la incapacidad de estos pacientes de montar respuestas inmunes intensas, como consecuencia de su enfermedad y tratamiento inmunodepresor.

La mortalidad por infección en pacientes HO se estima en 5 a 30%, siendo mayor en los pacientes con neutropenia profunda y prolongada, en infecciones por bacterias gram negativas, especialmente *P. aeruginosa*, u otros microorganismos bacterianos, o micóticos.²²

3.1.4. ALTO RIESGO INFECCIOSO

El riesgo que tiene un paciente HO de desarrollar complicaciones infecciosas se evalúa según las guías “Infectious Diseases Society of America” (IDSA), las cuales determinan dos categorías: bajo y alto riesgo. Se define a los pacientes de alto riesgo (AR) como aquellos que requieren hospitalización, tratamiento intravenoso e internación prolongada. Uno de los criterios clasificatorios es la neutropenia, el cual se ha reconocido como principal factor determinante de riesgo infeccioso en pacientes oncológicos.²³

La neutropenia se define por valores absolutos de neutrófilos menores a 1500/mm³. Se clasifica en 3 estadios de severidad: leve: 1500 a 1000/mm³, moderada: 1000 a 500/mm³, y severa: menor a 500/mm³ o descenso esperado menor a 500 en un plazo menor a 48hs. El término neutropenia

profunda refiere a un conteo de neutrófilos menor a 100/mm³ por un tiempo prolongado (duración > o = a 7 días).¹²

La mayor posibilidad de infección se presenta en aquellos pacientes con neutropenia severa o profunda. Tanto la severidad como la duración y velocidad de instalación de la neutropenia, se consideran factores críticos para el desarrollo de infecciones.^{20 24}

La presencia de enfermedad activa (tal como la leucemia aguda)* con conteo de neutrófilos normales determina un estado de neutropenia funcional. Es así que todos los pacientes con leucemia aguda se consideran neutropénicos independientemente del conteo de neutrófilos en sangre.^{25 26 27}

La fiebre en los pacientes neutropénicos se cataloga como una emergencia médica bajo el término “neutropenia febril”, y obliga a realizar una evaluación médica urgente e instituir tratamientos antimicrobianos de amplio espectro en forma rápida y oportuna.²¹ La fiebre en pacientes con neutropenia se define como un único registro oral de temperatura > a 38,3 °C, o > a 38°C mantenida por más de una hora. La hipotermia y el chuco en apirexia deben tener el mismo valor que la fiebre en pacientes neutropénicos.¹²

Los predictores relacionados con el tratamiento quimioterápico para padecer neutropenia febril inducida son la administración de regímenes de quimioterapia con altas dosis^{28 29} y la falla en administrar profilaxis con factores de crecimiento en regímenes de alto riesgo.²⁸

En el presente trabajo se considerará como pacientes de alto riesgo infeccioso aquellos que estén bajo tratamiento con alguno de los siguientes planes quimioterápicos: HiperCVAD-MA, CODOX-M-IVAC, MiniBEAM, Idarubicina + araC, dosis Intermedias o altas de ARA-C, Planes LAL (PETHEMA, BFM, GRAALL, otros), FLAGIDA, MEC, alo TPH bajo inmunosupresión.

También como alto riesgo se incluyen, por sus características, las neoplasias HO del tipo Alo TPH, leucemias agudas (en inducción o consolidación) y la enfermedad de injerto contra huésped con altas dosis de corticoides.¹²

3.1.5. PROFILAXIS Y TRATAMIENTOS ANTIMICROBIANOS

La decisión de instituir un esquema antimicrobiano profiláctico debe valorar la relación costo beneficio, considerando la enfermedad de base del paciente y su tratamiento antineoplásico, comorbilidades, historia previa de infecciones, epidemiología local, disponibilidad y costos sanitarios.³⁰

Es así que los esquemas profilácticos varían ampliamente. No obstante, la mayoría de los autores coinciden en que la profilaxis antimicrobiana no está justificada de rutina, excepto en dos situaciones: pacientes de AR infeccioso y pacientes neutropénicos. Esto se debe a que se estima que el 50-75% de los pacientes HO neutropénicos experimentan fiebre en relación con infecciones, de los cuales un 25% presentan aislamientos microbianos positivos, 25% signos y síntomas de infección con cultivos negativos, y 50% fiebre sin foco.³¹

En nuestro medio, los principales esquemas profilácticos en pacientes HO de AR infeccioso combinan fármacos antibacterianos, antifúngicos y antivirales.³²

La profilaxis antifúngica se puede realizar con diferentes fármacos, según disponibilidad o situación particular, siendo estos el fluconazol, voriconazol, posaconazol, isavuconazol, etc. El voriconazol, es un fármaco que inhibe la síntesis de ergosterol de la membrana celular. Su espectro de acción incluye *Candida* spp, *H. capsulatum* y *Aspergillus*.³³ El mismo puede ser de elección en caso de no contar con posaconazol, o con la determinación de antígeno galactomanano en caso de usar fluconazol, o vinculado a la epidemiología local entre otros factores.

La profilaxis antibacteriana se realiza con fluoroquinolonas (levofloxacina o ciprofloxacina). Las quinolonas son antibióticos bactericidas concentración dependiente, que inhiben la síntesis de ADN bacteriano (actuando sobre las enzimas ADN girasa y topoisomerasa IV). El espectro de acción incluye principalmente bacilos gram negativos (*Proteus*, *E. coli*, *Klebsiella* y *Pseudomonas*). La levofloxacina tiene excelente actividad contra *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, agentes de neumonía, por lo que se la considera una “quinolona respiratoria”.³⁴ El incremento de la resistencia bacteriana a las quinolonas en nuestro medio en el último tiempo, ha determinado una limitación en su uso empírico.

La profilaxis antiviral se realiza preferentemente con aciclovir, fármaco que inhibe la síntesis de ADN viral. Su espectro de acción incluye Herpes Virus Simple 1 y 2, Varicela Zoster.³⁵

En aquellos pacientes HO de AR con neutropenia febril se deberá actuar de manera urgente con la toma de hemocultivos e inicio precoz y empírico de antibióticos de amplio espectro, como por ejemplo con piperacilina/tazobactam o meropenem, según protocolo de cada centro, o sospecha de germen o situación clínica.³⁶ En nuestro medio en general se emplea meropenem en pacientes con signos de alarma dados: internación > 1 semana o exposición a cefalosporinas de 3era generación en los últimos 30 días.³⁶

La piperacilina y el meropenem son antibióticos b-lactámicos, bactericidas, tiempo dependientes que inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana. La piperacilina (del grupo de las penicilinas) combinada con tazobactam (inhibidor de betalactamasas) presenta un mayor espectro de acción que el resto de las penicilinas, cubriendo cocos gram positivos (*S. aureus* y *Enterococos*) y bacilos gram negativos (*E. coli*, *Klebsiella*), agregando actividad frente a *Pseudomonas*, por lo que se la considera una “penicilina antipseudomonas”. Los carbapenems (como el meropenem) son los b-lactámicos con el mayor espectro de acción, reservándose su empleo frente a sospecha de bacterias multirresistentes (portadoras de betalactamasas de espectro ampliado (BLEA), extendido (BLEE) y Amp C, asociadas a los cuidados de la salud.³⁷

3.2. PLANTEO DEL PROBLEMA Y ANTECEDENTES

A nivel mundial existe extensa evidencia referida a las infecciones en pacientes HO. Las patologías oncológicas, especialmente las hematológicas, se consideran estados de inmunodepresión secundarios.¹³

En la literatura médica internacional se describe a las infecciones como una de las principales complicaciones a las que están expuestos los pacientes HO en el curso de su enfermedad y tratamiento antineoplásico. La neutropenia se reconoce como el factor de riesgo más importante para el desarrollo de infecciones en los pacientes oncológicos.²²

Múltiples estudios han demostrado la mayor incidencia de infecciones sistémicas invasivas de etiología bacteriana y fúngica en esta población, asociado en gran medida al empleo de protocolos de profilaxis y tratamiento antimicrobianos empíricos.¹⁶

A nivel nacional, solo se cuenta con estudios que se limitan a evaluar los resultados clínicos del empleo de protocolos estandarizados para el tratamiento de la neutropenia febril.²⁴

Por esta razón, se propone realizar un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo que permita caracterizar, desde una perspectiva clínico-epidemiológica, a las infecciones que se presentan en los pacientes HO de AR infeccioso, describiendo el tipo de patología oncológica, los tratamientos antineoplásicos instituidos, los focos y microorganismos involucrados, así como los protocolos antiinfecciosos empleados, en aquellos pacientes internados (en su primer ingreso) en la sala de hematología (UAH) del Hospital de Clínicas en el año 2022. De este modo, se logrará obtener un conocimiento más amplio sobre las características de dicha población en estudio y de ser posible de la epidemiología local que servirá como insumo para el mejoramiento de la asistencia sanitaria.

3.3. JUSTIFICACIÓN

Conocer la incidencia, características y evolución de las infecciones en los pacientes HO permite elaborar y/o ajustar las pautas para su prevención y tratamiento que beneficien a los pacientes en términos de reducción de la morbi-mortalidad. Es una obligación para un centro de salud revisar en forma permanente sus prácticas asistenciales con el fin de garantizar que cada uno de los pacientes reciba la mejor atención según la evidencia científica actualmente disponible, y disminuir la morbimortalidad por infecciones.

Por otra parte, los datos necesarios para realizar un estudio de estas características pueden relevarse de forma sencilla, exponiendo a los pacientes a mínimos riesgos. Por lo tanto, consideramos impostergable realizar un estudio que contemple las particularidades de nuestra población, sentando las bases para la adecuación de los tratamientos antimicrobianos a la epidemiología local.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Conocer el comportamiento epidemiológico de las infecciones que padecen los pacientes portadores de patología hemato-oncológica de alto riesgo infeccioso durante su primer ingreso a la Unidad Académica de Hematología del Hospital de Clínicas durante el año 2022.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir las características demo epidemiológicas, patologías y tipo de QT de los pacientes HO de AR infeccioso ingresados en la UAH durante el año 2022.
2. Conocer la incidencia de neutropenia febril y de infecciones.
3. Analizar tipos de infección, focos, gérmenes, protocolos de profilaxis y tratamiento anti infeccioso utilizados.

5. METODOLOGÍA

5.1. TIPO DE ESTUDIO

Se plantea un estudio del tipo observacional descriptivo.

5.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Del total de la población de pacientes hemato-oncológicos asistidos en la Unidad Académica de Hematología del Hospital de Clínicas, se incluirán en el estudio a todos aquellos bajo tratamiento

quimioterápico de alto riesgo (HiperCVAD-MA, CODOX-M-IVAC, MiniBEAM, Idarubicina + araC, dosis Intermedias o altas de ARA-C, Planes LAL (PETHEMA, BFM, GRAALL, otros), FLAGIDA, MEC, alo TPH bajo inmunosupresión) y/o tipo de neoplasia de alto riesgo (AloTMO, leucemias agudas (en inducción o consolidación) y la enfermedad de injerto contra huésped con altas dosis de corticoides) en su primer ingreso a la UAH del HC durante el año 2022, que cumplan con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión: todo paciente mayor de edad con patología HO de AR infeccioso definido según el tipo de quimioterapia recibida y/o tipo de neoplasia HO, cuyo primer ingreso a la UAH del HC fue durante el año 2022.

Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 18 años de edad.
- Pacientes HO ingresados de bajo riesgo infeccioso.
- Pacientes HO cuyo ingreso a la UAH no es el primero.

5.3. PLAN DE ANÁLISIS

Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico EPIINFO.

Las variables cuantitativas (edad, etc) se presentarán numéricamente acompañadas de sus medias (DS), mediana (rango) y gráficamente con histogramas.

Las variables cualitativas (tipo de patología HO, tipo de tratamiento quimioterápico, infección, foco, tipo microorganismo, tipo de profilaxis y tratamiento antibiótico terapéutico) se presentarán mediante tablas de distribución donde se indica el números de casos y frecuencia relativa, y gráficamente mediante gráficos de barras o gráficos circulares.

5.4. VARIABLES

Para cumplir con los objetivos del estudio las variables a analizar fueron: edad, sexo, tipo de neoplasia HO, tratamiento quimioterápico, profilaxis antiinfecciosa, neutropenia febril (sinónimo infección), foco infeccioso, microorganismo aislado y tipo de tratamiento antibiótico terapéutico.

La variable cuantitativa continua “edad” fue expresada en años como media +/- DE.

La variable cualitativa nominal “sexo” fue expresada como “masculino” o “femeino” en número de casos, porcentajes relativos y gráficamente mediante gráficos circulares.

La variable cualitativa nominal “tipo de neoplasia HO” fue categorizada en 6 grupos, siendo estos “Leucemia Aguda Mieloblástica (LAM)”, “Linfoma No Hodgkin de Grandes Células B (LNH DGCB)”, Síndrome Mielodisplásico (SMD)”, “Linfoma Burkitt” y “Mieloma Múltiple/ Leucemia de Células Plasmáticas (MM/LCP)”, expresados en números de casos, porcentajes relativos y gráficamente mediante gráficos circulares.

La variable cualitativa nominal “tipo de tratamiento quimioterápico” fue categorizada en 7 grupos, siendo estos “5-Azacitidina”, “TPH alogénico bajo inmunosupresión”, “5-Azacitidina + Venetoclax”, “CODOX”, “Idarrubicina + araC”, “Ara-C bajas dosis” y “VDT-PACE”, expresados en números de casos, porcentajes relativos y gráficamente mediante gráficos circulares.

La variable cualitativa nominal “profilaxis” fue categorizada en 2 grupos, “Sí” y “No”, refiriéndose a si recibieron o no profilaxis respectivamente, siendo expresados en números de casos, porcentajes relativos y gráficamente mediante gráficos circulares.

La variable cualitativa nominal “tipo de profilaxis” fue categorizada en 7 grupos, siendo estos “Aciclovir + Ciprofloxacina + Fluconazol”, “Aciclovir + Ciprofloxacina + Voriconazol”, “Aciclovir + Voriconazol”, “Aciclovir + Fluconazol”, “Aciclovir + Isavuconazol”, “Aciclovir” y “Fluconazol”, expresados en números de casos, porcentajes relativos y gráficamente mediante gráficos circulares.

La variable cualitativa nominal “infección”: fue categorizada en 2 grupos, “Sí” y “No”, refiriéndose a si recibieron o no profilaxis respectivamente, siendo expresados en números de casos, porcentajes relativos y gráficamente mediante gráficos circulares.

La variable cualitativa nominal “neutropenia febril (NF)”: fue categorizada en 2 grupos, “Sí” y “No”, refiriéndose a si recibieron o no profilaxis respectivamente, siendo expresados en números de casos, porcentajes relativos y gráficamente mediante gráficos circulares.

La variable cualitativa nominal “foco infeccioso” fue categorizada en 4 grupos, “Sepsis sin foco”, “Infección del tracto urinario (ITU)”, “Neumonía” e “infección de piel y partes blandas”, siendo estos expresados en números de casos, porcentajes relativos y gráficamente mediante gráficos circulares.

La variable cualitativa nominal “agente infeccioso” fue categorizada en 6 grupos, siendo estos “microorganismo no aislado”, “S.pneumoniae”, “K. pneumoniae”, “P. mirabilis”, “E. coli BLEE” y “Aspergillus”, siendo estos expresados en números de casos, porcentajes relativos y gráficamente mediante gráficos circulares.

La variable cualitativa nominal “tratamiento antibiótico” fue categorizado en 6 grupos, “Vancomicina + Piperacilina/Tazobactam”, “Vancomicina + Meropenem”, “Vancomicina +

Gentamicina + Voriconazol + Anfotericina B”, “Meropenem + Voriconazol”, “Piperazilina/Tazobactam”, “Meropenem + Vancomicina + Amikacina”, siendo estos expresados en números de casos, porcentajes relativos y gráficamente mediante gráficos circulares.

5.5. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS E INDICADORES

Media de edad: medida estadística del valor promedio de las edades de los pacientes incluidos en el estudio. Medida cuantitativa continua. Calculada sumando todas las edades y dividiéndolo entre el número total de observaciones. Expresada en años +/- DE.

Frecuencia de sexos: medida que describe la proporción relativa de pacientes de sexo masculino y femenino de la población de estudio. Variable cualitativa discreta. Calculada dividiendo el número de individuos de un sexo por el total de la muestra, multiplicando el resultado por 100% para expresarlo en proporción (%).

Frecuencia de patologías HO: medida que describe la proporción relativa de pacientes de cada tipo de patología en la población de estudio. Variable cualitativa discreta. Calculada dividiendo el número de individuos de cada patología HO por el total de la muestra, multiplicando el resultado por 100% para expresarlo en proporción (%).

Frecuencia de tipo de tratamiento quimioterápico: medida que describe la proporción relativa de pacientes con cada tipo de tratamiento quimioterápico en la población de estudio. Variable cualitativa discreta. Calculada dividiendo el número de individuos de cada tratamiento quimioterápico por el total de la muestra, multiplicando el resultado por 100% para expresarlo en proporción (%).

Frecuencia de profilaxis: medida que describe la proporción de pacientes que recibió tratamiento quimioterápico. Variable cualitativa discreta. Calculada dividiendo el número de individuos que recibió quimioterapia por el total de la muestra, multiplicando el resultado por 100% para expresarlo en proporción (%).

Incidencia de infección: medida de la frecuencia con la que ocurren los nuevos casos de infección en la población objetivo durante el periodo de un año. Cuantitativa nominal. Calculada dividiendo el número de nuevos casos de infección por el número total de personas expuestas (pacientes HO de AR ingresados en ese periodo de tiempo). El resultado será multiplicado por 100 expresado proporción (%)

Incidencia de neutropenia febril: medida de la frecuencia con la que ocurren los nuevos casos de neutropenia febril o infección en la población objetivo durante el periodo de un año. Cuantitativa

nominal. Calculada dividiendo el número de nuevos casos de NF por el número total de personas expuestas (pacientes HO de AR ingresados en ese periodo de tiempo). El resultado será multiplicado por 100 expresado proporción (%).

Frecuencia de tipos de infecciones o foco: medida de la frecuencia de cada tipo de etiología infecciosa que ocurrió en los pacientes HO de AR que padecieron alguna infección o episodio de NF. Cualitativa nominal. Se calculará dividiendo el número de cada etiología por la cantidad de pacientes HO de AR que padecieron NF o infección, y multiplicándose por un factor (X100) para expresarlo en términos de una unidad de medida específica.

Frecuencia de agente infeccioso (sinónimo de microorganismo): Medida de la frecuencia con la que aparece cada tipo de agente infeccioso aislado en los pacientes HO de AR que padecieron NF. Cualitativa nominal. Se calculará dividiendo el número con el que se presenta cada tipo de microorganismo por la cantidad de pacientes HO de AR que padecieron NF, y multiplicándose por un factor (X100) para expresarlo en proporción (%).

Frecuencia de protocolos anti infecciosos preventivos utilizados: Medida de la frecuencia de cada tipo de tratamiento anti infeccioso preventivo instaurado en los pacientes HO de AR. Cualitativa nominal. Se calculará dividiendo el número del tipo de tratamiento preventivo por la cantidad de pacientes HO de AR, y multiplicándose por un factor (X100) para expresarlo en términos de una unidad de medida específica.

Frecuencia de protocolos anti infecciosos terapéuticos utilizados: Medida de la frecuencia de cada tipo de tratamiento anti infeccioso terapéutico instaurado en los pacientes HO de AR que padecieron alguna infección o NF. Cualitativa nominal. Se calculará dividiendo el número del tipo de tratamiento terapéutico por la cantidad de pacientes HO de AR que padecieron infección, y multiplicándose por un factor (X100) para expresarlo en términos de una unidad de medida específica.

5.6. RECOLECCIÓN DE DATOS

La recolección de los datos necesarios se realizó a partir de las historias clínicas obtenidas del registro institucional del HC, Gestión Salud. A partir de ello se procedió a la creación de una base de datos.

5.7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El proyecto se presentó al Comité de Ética del HC para su evaluación, teniendo su aprobación.

En el proceder de la investigación se seguirán los lineamientos de la Declaración de Helsinki del 2000 y sus modificaciones adoptadas por la Asamblea Médica Mundial (14).

Autonomía y consentimiento informado: se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes vía telefónica siguiendo la normativa nacional (Ley 18.331 de protección de datos personales) para solicitar acceso a las Historias Clínicas, aclarando que se recolectarán solo y únicamente la información necesaria para esta investigación. La información a brindarle a los pacientes solicitando su consentimiento informado está adjunta en los Anexos de este documento. Previamente, los pacientes serán informados vía mensaje telefónico con una nota de difusión a nombre de la UAH del HC aclarando que estudiantes de la facultad de Medicina se pondrán en contacto con ellos (Anexo: consentimiento informado).

Privacidad y confidencialidad: se protegió la privacidad de los participantes en todo momento, extrayendo únicamente los datos necesarios de acuerdo con los objetivos del estudio. Estos datos se ingresaron en una base de datos de forma anonimizada no vinculativa, manteniendo el anonimato de los participantes en el análisis y presentación de resultados. Dicha base de datos fue creada y manejada únicamente por los investigadores de este proyecto. Luego de la finalización del estudio la base de datos fue destruida. Los investigadores se comprometen a no divulgar información y velar por la privacidad y confidencialidad de los participantes.

Conflictos de interés: esta investigación no es financiada por ninguna institución o persona física o jurídica y los investigadores que llevan a cabo el mismo declaran no tener conflictos de interés que puedan influir en los resultados de la investigación.

5.8. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

Los resultados son presentados de manera precisa y completa, sin manipulación ni distorsión intencional de los datos, apuntando a la honestidad y la integridad en la publicación y difusión de los resultados obtenidos.

Estos resultados fueron plasmados mediante la elaboración de una monografía, a publicarse en el repositorio Colibrí bajo la supervisión del curso de Metodología Científica II de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República. También serán expuestos en forma de pósters en una jornada organizada por la Facultad de Medicina durante la primera semana de diciembre de este año.

6. RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

En el curso de este trabajo se consultaron 139 historias clínicas de pacientes internados en la UAH durante el año 2022 entendiendo el periodo descrito entre el 1 de enero hasta el 31 de diciembre de dicho año. Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión fueron 18.

La prevalencia de infección en esta población fue de 66,67%. De acuerdo a este dato, se subdividió a la población de estudio en 2 grupos: no infectados (n=6) e infectados (n=12). Sus principales características se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Características demo-epidemiológicas de la población de estudio según cohortes.				
Variables	No infectados (n=6)	Infectados (n=12)	Total (n=18)	valor p*
Edad (años), media (DE)	54 (7.958)	62.77 (14.912)		0.200
Sexo masculino: sexo femenino, n (%)	5 (83,33) : 1 (16,66)	7 (58,33) : 5 (41,67)		0.288
Tipo de neoplasia, n (%)				
LAM	1 (16,66)	8 (66,66)	9 (50,00)	0.218
LNH DGCB	2 (33,33)	1 (8,33)	3 (16,67)	
SMD	2 (33,33)	1 (8,33)	3 (16,67)	
Linfoma Burkitt	0 (0,00)	1 (8,33)	1 (5,55)	
MM / LCP	1 (16,66)	1 (8,33)	2 (11,11)	
Tipo de tratamiento antineoplásico				
5-Azacidina	2 (33,33)	3 (25,00)	5 (27,77)	0.230
TPH alogénico bajo tratamiento inmunosupresor	2 (33,33)	2 (16,66)	4 (22,22)	
5-Azacidina + Venetoclax	0 (0,00)	2 (16,66)	2 (11,11)	
CODOX	0 (0,00)	2 (16,66)	2 (11,11)	
Idarrubicina + AraC	0 (0,00)	2 (16,66)	2 (11,11)	
Ara-C bajas dosis	2 (33,33)	0 (0,00)	2 (11,11)	
VDT-PACE	0 (0,00)	1 (8,33)	1 (5,55)	
Neutropenia				
No	6 (83,33)	2 (16,66)	8(44,44)	0.004

Sí	0 (0,00)	10 (100,00)	10 (55,55)	
Profilaxis infecciosa				
No	2 (33,33)	4 (33,33)	6 (33,33)	0.596
Sí	4 (66,67)	8 (66,67)	12 (66,66)	
Tipo de profilaxis infecciosa				
Simple	2 (33,33)	1 (8,33)	3 (25,00)	0.020
Doble	0 (0,00)	3 (25,00)	3 (25,00)	
Triple	2 (33,33)	4 (33,33)	6 (50,00)	

*Calculado con un valor de significancia del 5%

Los grupos considerados no se diferenciaron por **edad**, siendo la media de 54 años en los pacientes no infectados y de 62.77 en los pacientes infectados. Se registró una mayor proporción de pacientes de **sexo** masculino en ambos grupos, estando la mayoría en el grupo no infectados, aunque sin diferencias significativas.

En cuanto al **tipo de neoplasia hematológica y su relación con el evento infeccioso** (figura 1), se encontró que el más frecuente en la población de estudio fue la leucemia aguda mieloblástica (LAM) (50,00%). La proporción fue mayor en el grupo infectados con respecto al grupo no infectados (66,66% contra 16,66%), siendo el tipo de neoplasia más frecuente en este último grupo, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Las neoplasias más frecuentes en el grupo no infectados fueron el linfoma no Hodgkin difuso de grandes células B (LNH DGCB) y los síndromes mielodisplásicos (SMD), representando en conjunto el 66,66% de las neoplasias en este grupo.

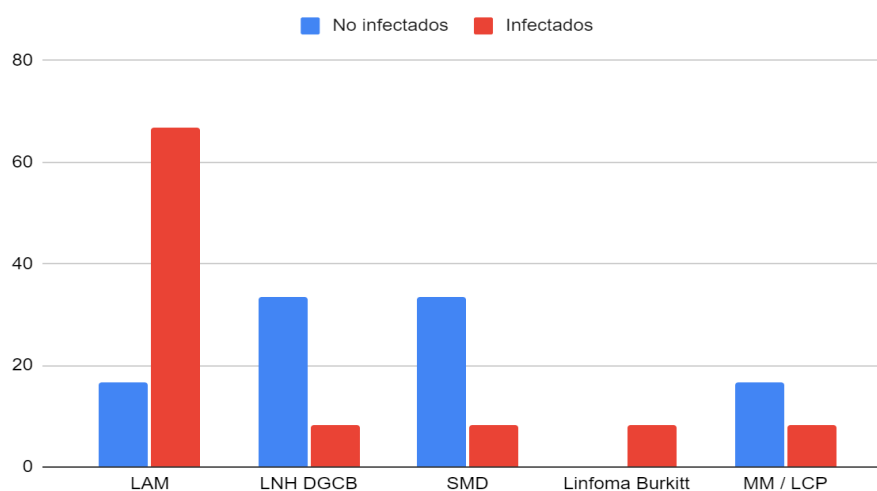


Fig. 1. Tipos de neoplasias según grupos

El **tipo de tratamiento antineoplásico** (Anexos: figura 2) más prevalente fue la 5- Azacitidina (27,8% n=5). En segundo lugar el aloTPH bajo tratamiento inmunosupresor (22,2% n=3). En tercer lugar Ara-C en bajas dosis (11,1% n=2), CODOX (11,1% n=2), Idarrubicina + AraC (11,1% n=2) y 5-Azacitidina + Ventoclax (11,1% n=2). El tratamiento menos utilizado fue VDTPACE (5,6% n=1). No se encontraron diferencias significativas entre estos grupos respecto a si padecieron infección.

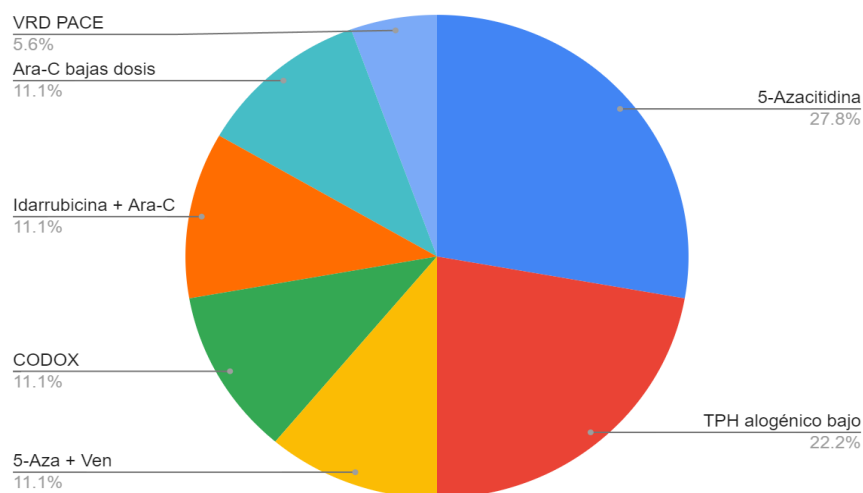


Fig. 2. Tipos de tratamientos antineoplásicos en la población de estudio

En cuanto a la **neutropenia** (figura 3), se encontró una mayor proporción de pacientes neutropénicos en la población total (55,55% contra 44,44% de pacientes no neutropénicos), evidenciándose una diferencia ampliamente significativa en su distribución por grupos ($p= 0,004$). Mientras que en el grupo no infectados ninguno presentó neutropenia, en el grupo infectados los pacientes neutropénicos fueron la amplia mayoría (83,33%). De hecho, la totalidad de los pacientes neutropénicos desarrolló alguna infección durante su primera internación en la UAH.

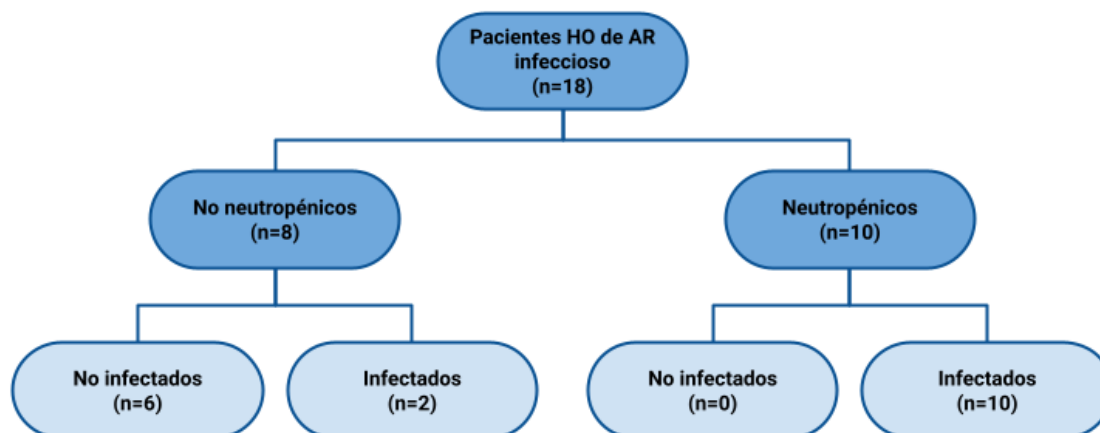


Fig. 3. Distribución de los pacientes neutropénicos

En cuanto a la **profilaxis infecciosa** (figura 4), se encontró que la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio (66,66% n=12) recibió algún esquema profiláctico, frente al (33,33% n=6) que no lo recibió. La proporción de pacientes bajo profilaxis fue ligeramente mayor en el grupo infectados (66,67% n=8) que en el grupo de no infectados (33,33% n=4).

Analizando los esquemas profilácticos de toda la población de estudio, se encontró que 6 pacientes (50,00%) recibieron triple esquema combinando, fármaco antiviral, antibacteriano y antifúngico. Dentro de ellos, 3 recibieron Aciclovir + Ciprofloxacina + Fluconazol, y 3 Aciclovir + Ciprofloxacina + Isavuconazol. Otros 3 pacientes (25,00%) recibieron doble esquema combinando fármaco antiviral y antifúngico. Dentro de ellos, 2 recibieron Aciclovir + Voriconazol, y 1 Aciclovir + Isavuconazol. Los restantes 3 pacientes (25,00%) recibieron un esquema simple de un sólo fármaco. Dentro de ellos 2 (16,67%) recibieron solo Aciclovir, y 1 (8,33%) recibió solo Fluconazol.

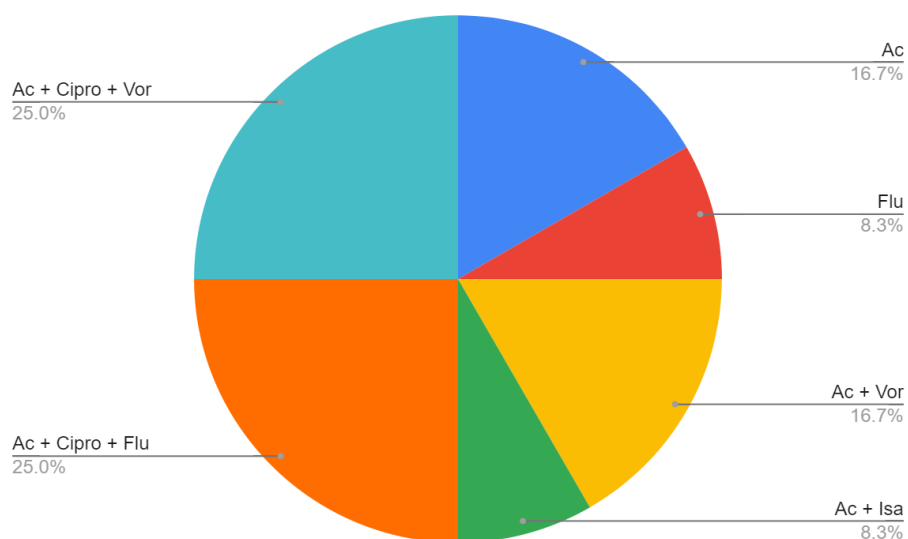


Fig. 4. Tipos de profilaxis en la población de estudio

Se observaron diferencias significativas en la distribución de los tipos de esquemas profilácticos. Mientras que en el grupo no infectados se emplearon predominantemente esquemas simples y triples, en el grupo infectados se emplearon predominantemente esquemas dobles y triples ($p=0,02$).

6.2. FOCOS, ETIOLOGÍAS Y TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES

En cuanto a los **focos infecciosos** (figura 5), se encontró que la mitad (50%) de los pacientes (n=6) desarrolló sepsis sin foco de inicio identificable, el 25% (n=3) presentó infección respiratoria baja a forma de neumonía, el 16,67% (n=2) presentó infección del tracto urinario (ITU), y el 8,33% (n= 1) infección de piel y partes blandas (IPPB).

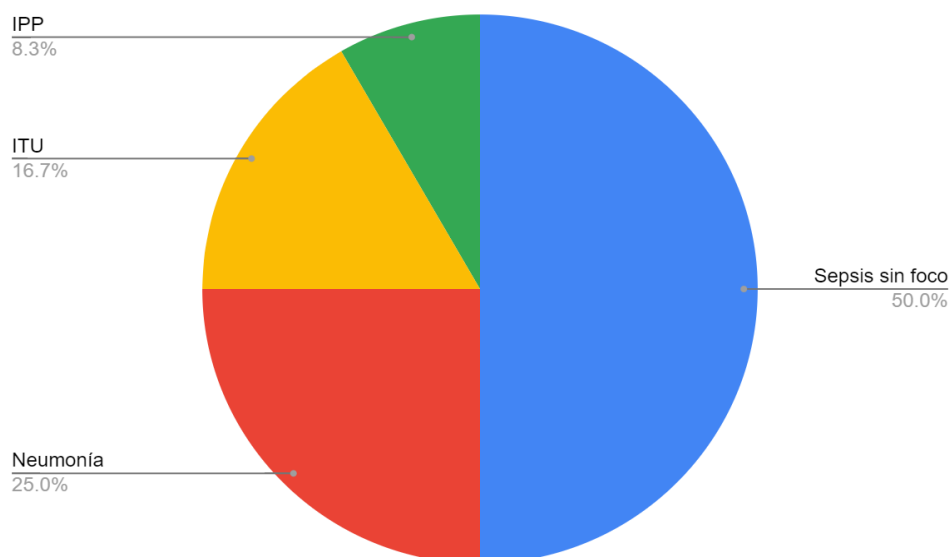


Fig. 5. Focos de infección

En cuanto a los **microorganismos responsables de las infecciones**, la mayoría, representada por el 58,33% (n=7) no pudo ser aislado. Del resto, con un 8,33% (n=1) los agentes patógenos encontrados fueron *Aspergillus* spp. (responsable de una sepsis), 8,33% (n=1) *E. coli* BLEE responsable de una ITU, 8,33% (n=1), *K. pneumoniae* responsable de una sepsis, 8,33% (n=1), *P. mirabilis* responsable de una ITU, 8,33% (n=1), y *S. pneumoniae* responsable de una neumonía 8,33% (n=1).

En cuanto al **tratamiento de las infecciones**, este se realizó primariamente de forma empírica y se ajustó según el microorganismo aislado y antibiograma en caso de haber sido posible.

En los pacientes infectados neutropénicos (figura 6), representando el 83,33% (n=10) se empleó el algoritmo de neutropenia febril. En el 40% de estos pacientes se utilizó Piperacilina/Tazobactam solo o en combinación con otros fármacos (Vancomicina, otros), y en el 50% Meropenem solo o en combinación con otros fármacos (Vancomicina, Amikacina, Voriconazol). Se excluye el 10% restante (correspondiente a un paciente) en quien no se realizó tratamiento empírico sino dirigido al germen con Ceftazidime. En un 10% de los casos se empleó Amikacina (en combinación con Meropenem y Vancomicina).

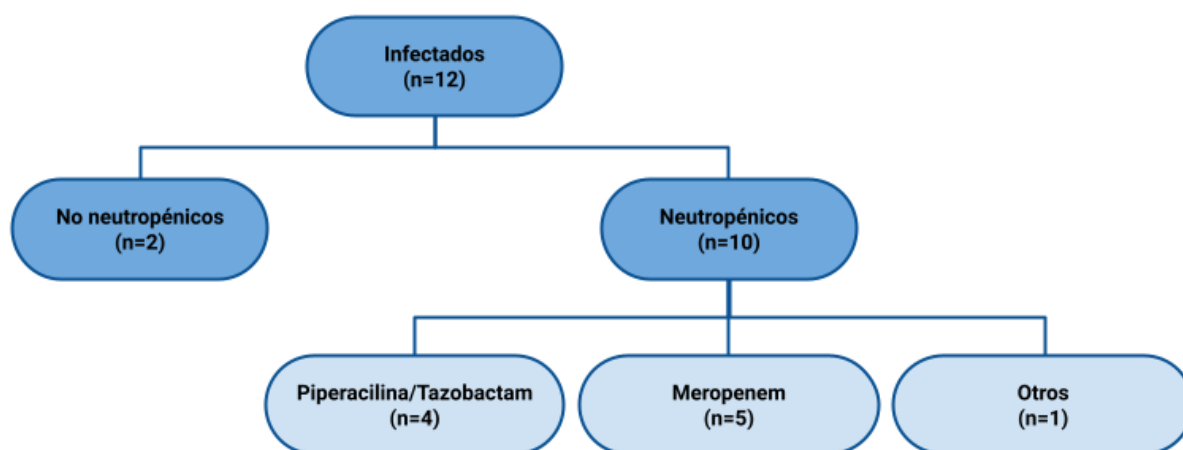


Fig. 6. Flujograma de tratamientos empíricos en los pacientes neutropénicos

En los pacientes infectados no neutropénicos (16,67%) se realizó tratamiento antimicrobiano ajustado a la situación clínica de cada paciente.

En cuanto a las resistencias microbianas, solo se aisló una *E. coli* BLEE.

Se detallan las características de los pacientes con infección con etiología aclarada, considerando etiología, perfil de resistencia microbiana, foco de infección, presencia de neutropenia, presencia de profilaxis infecciosa y tipo de tratamiento antimicrobiano instituido.

Tabla 3. Caracterización de los pacientes con infección con etiología aclarada					
Etiología	Perfil de resistencia	Foco de infección	Neutropenia	Profilaxis	Tratamiento
<i>S. pneumoniae</i>	Sensible	Neumonía	Sí	No	Piperacilina/Tazobactam
<i>K. pneumoniae</i>	Sensible	Neumonía	Sí	Sí	Meropenem + Vancomicina
<i>P. mirabilis</i>	Sensible	ITU	Sí	Sí	Ceftazidime
<i>E. coli</i>	Resistente BLEE	ITU	Sí	No	Meropenem
<i>Aspergillus</i>	Sensible	Neumonía	No	Sí	Isavuconazol

7. DISCUSIÓN

Las neoplasias, muy especialmente las hematológicas, representan una causa de inmunodepresión secundaria. Esto se debe tanto a los mecanismos patológicos subyacentes al desarrollo de dichas patologías, así como a las características de los tratamientos antineoplásicos instituidos, especialmente los quimioterápicos.

Se describen las características demo-epidemiológicas de los pacientes hemato-oncológicos de alto riesgo infeccioso en su primera internación en la Unidad Académica de Hematología durante el año 2022.

La población de estudio se encontraba constituida predominantemente por adultos de edad media, sin encontrarse diferencias significativas entre los grupos no infectados e infectados.

El tipo de neoplasia más prevalente fue la leucemia aguda mieloide, lo cual es acorde a reportes nacionales previos ²¹. Estos pacientes se consideran neutropénicos funcionales, e incluso, algunos estudios internacionales como el de Guerrini et al. reportan que la máxima incidencia de fiebre e infecciones en pacientes hemato-oncológicos ocurre en este grupo. ³⁸

Los principales hallazgos de este trabajo fueron que tanto la presencia de neutropenia como el tipo de profilaxis infecciosa se relacionan con el desarrollo de infección durante la internación hospitalaria.

La prevalencia de infección o NF, en los pacientes neutropénicos incluidos en este estudio fue del 100%. Es sabido que la neutropenia representa el principal factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones infecciosas, y ello determina que sea incluido como variable para la estratificación del riesgo. Sin embargo, la prevalencia en nuestro medio supera la reportada en otras series internacionales. Esto podría obedecer a diferencias en las características de la neutropenia (severidad y duración), así como a diferencias en las características de la población estudiada (edad al diagnóstico, enfermedad oncológica avanzada, comorbilidades; especialmente aquellas que comprometan el sistema inmune), que no fueron consideradas en este estudio. A propósito de esto, Lyman et al. realizaron una revisión sistemática donde encontraron que los principales factores asociados con el desarrollo de neutropenia febril fueron edad avanzada, bajo performance status, enfermedad avanzada, comorbilidades previas, presencia de citopenias, índice de masa corporal bajo, quimioterapia mielosupresora y polimorfismos genéticos específicos. ³⁹

Los pacientes infectados recibieron esquemas profilácticos dobles o triples en mayor proporción que los no infectados. Si bien a priori se esperaría menor prevalencia de infección bajo dichas profilaxis,

es importante reconocer que la tasa de éxito terapéutico se ve condicionado por una multiplicidad de factores (como los esbozados previamente) que no fueron considerados en este estudio.

La mayoría de los infectados neutropénicos se presentaron con sepsis sin foco clínico evidente. Esta prevalencia es superior a la reportada en estudios nacionales e internacionales. Esto probablemente se encuentre relacionado con la pobre expresividad clínica de las infecciones en los pacientes severamente inmunodeprimidos, la rápida evolución a la bacteriemia y sepsis en estos pacientes (aún cuando no resulta clínicamente evidente el foco infeccioso primario) o con el inicio empírico precoz de antibióticos dada la severidad de la infección (sepsis).

Entre los pacientes neutropénicos con foco infeccioso identificado, la neumonía representó la principal complicación infecciosa (25%), seguido de las infecciones del tracto urinario (16,7%) y las infecciones de piel y partes blandas (8,3%). Esto resulta concordante con datos nacionales e internacionales previamente publicados. La mayor prevalencia de infecciones urinarias y partes blandas podría estar relacionado con el mayor uso de catéteres, punciones repetidas y afectación de los epitelios por tratamientos quimioterápicos.

Al igual que ocurre a nivel internacional, las bacterias son los microorganismos infecciosos más frecuentes, sin encontrarse diferencias entre grampositivas y negativas. La evidencia internacional demuestra el resurgimiento de las bacterias gram positivas tanto en Europa como en América.^{20 40}

Estos datos explican la necesidad de incluir en los esquemas profilácticos, antibióticos activos contra dichos gérmenes. En nuestro medio se registró una menor incidencia de aislamientos fúngicos que en series internacionales..

La baja prevalencia de infecciones por microorganismos multirresistentes se puede explicar por una menor presión de selección bacteriana vinculada con el uso racional de antibióticos profilácticos y terapéuticos guiados por la aplicación de protocolos estandarizados^{21 32 36}

8. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Las infecciones son una de las principales complicaciones y causa de mortalidad a las que se encuentran expuestos los pacientes hemato-oncológicos. Conocer el comportamiento de dichos procesos (tales como las características demográficas de los pacientes en que se desarrollan, los tipos de neoplasias y regímenes quimioterápicos de mayor riesgo, la presencia de neutropenia al ingreso, los principales focos infecciosos, los microorganismos más habitualmente implicados y su perfil de susceptibilidad/resistencia microbiana) se impone para el desarrollo de protocolos de actuación,

tanto profilácticos como terapéuticos, acordes al riesgo infeccioso y que impacten en la calidad y sobrevida de estos pacientes.

De este estudio se desprende la asociación positiva entre la presencia de neutropenia o neutropenia funcional, al ingreso hospitalario y el desarrollo de complicaciones infecciosas. A futuro se plantea evaluar la incorporación de otros reconocidos factores de riesgo para el desarrollo de neutropenia febril entre los protocolos estandarizados de profilaxis antimicrobiana.

Destaca la alta prevalencia de infecciones en pacientes que recibieron esquemas profilácticos triples, resultado que no debe interpretarse como una prescripción antimicrobiana inadecuada, sino que en estudios futuros se sugiere analizar otras variables que puedan estar condicionando un mayor riesgo infeccioso basal. Además del bajo n de la muestra lo que dificulta sacar conclusiones de significancia estadística.

En contraposición con otros estudios nacionales, se evidenció una baja proporción de pacientes con confirmación microbiológica y una alta prevalencia de pacientes sin foco clínico evidente.

En este estudio se comprueba la indicación basada en la evidencia científica nacional e internacional, para el uso de pautas de profilaxis antimicrobiana.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kriehoff-Henning E, Folkerts J, Penzkofer A, Weg-Remers S. Cancer – an overview. Med Monatsschr Pharm. 2017 Feb;40(2):48-54. English, German. PMID: 29952494.
2. Temas de Patología Médica. Mecanismos y bases para el diagnóstico y tratamiento. Depto. Básico de Medicina, Udelar. Oficina del Libro-FEFMUR (2017).
3. Cáncer [internet]. Organización Mundial de la Salud. 2 de Febrero 2022 [Citado 10 de Mayo 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer#:~:text=El%20c%C3%A1ncer%20es%20la%20principal,colon%20y%20recto%20y%20pr%C3%B3stata>
4. Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. Situación epidemiológica del Uruguay en relación al cáncer - 2023 [internet]. Montevideo: Registro Nacional del Cáncer; 2023 [agosto 2023; octubre 2023]. Disponible en: <https://www.comisioncancer.org.uy/Ocultas/Situacion-Epidemiologica-del-Uruguay-en-relacion-al-Cancer--2023-uc108>
5. Tietsche de Moraes V, Chiatton C, Pavlovsky M. Epidemiology of Hematologic Malignancies in Real-World Settings: Findings From the Hemato-Oncology Latin America Observational Registry Study. JCO Glob Oncol. 2019; (5): 1-19.
6. Rodríguez-Abreu D, Bordoni A, Zucca E. Epidemiology of hematological malignancies. Ann Oncol. 2007; 18(1): 3-8.

7. Swerdlow S, Campo E, et. al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127(20): 2375–2390.
<https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>
8. Khoury J, Solary E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36(7): 1703-1719. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9252913/>
9. Lozano J. Leucemias agudas. *Offarm* [Internet]. 2002 [Consultado Oct 2023]; 21(6): 117-122. Disponible en:
<https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-oncologia-leucemias-agudas-13033517>
10. Sánchez de Toledo J, Sábado C. Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin. *Pediatr Integral* [Internet]. 2016 [Consultado Oct 2023]; XX(6): 390–400. Disponible en:
https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2016/xx06/04/n6-390-400_JoseSanchez.pdf
11. Lichtman M, Kaushansky K, Kipps T, Prchal J, Levi M. Principios de la terapia para trastornos hematológicos neoplásicos. En: Williams. Manual de Hematología. 8a ed. México: Mc Graw Hill; 2014. p. 231-242.
12. Pautas de Profilaxis infecciosa en pacientes hemato-oncológicos. Página 10. Revisión V2.0. Noviembre de 2023. Unidad Académica de Hematología (UAH), Cátedra de Enfermedades Infecciosas (CEI), Servicio de Apoyo, Comité de Infecciones. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Udelar. Uruguay
13. Abbas A. Inmunodeficiencias congénitas y adquiridas. En: Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 8a Ed. Barcelona: Elsevier; 2015. p. 437-463.
14. Yin X, Hu X, Tong H, You L. Trends in mortality from infection among patients with hematologic malignancies: differences according to hematologic malignancy subtype. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2023;14. Disponible en:
<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/20406223231173891>
15. Urbano Ispizua Á, Carreras Pons E. Transplante de progenitores hematopoyéticos. *Medicina Interna*. Vol II. 18ª ed. Elsevier. Barcelona: F. Rozman; 2016.
16. Khayr W, Haddad R, Noor S. Infections in Hematological Malignancies. *Dis Mon*. [Internet]. 2012; 58(4):239-49 Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0011502912000028?via%3Dihub>
17. R. Falcón Abad, M. Íñigo Pestaña, A. Pérez-García. Infecciones en el paciente inmunocomprometido (I). Paciente con tratamiento esteroideo y otros inmunosupresores. Paciente neutropénico. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, Volumen 13, Issue 56, 2022, Pages 3277-3287. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.med.2022.05.011>.
18. Delgado A, Guddati AK. Infections in Hospitalized Cancer Patients. *World J Oncol*. 2021 Dec;12(6):195-205. doi: 10.14740/wjon1410. Epub 2021 Dec 8. PMID: 35059079; PMCID: PMC8734501.
19. Cuervo-Maldonado S, Bermúdez C. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en pacientes oncológicos mayores de 15 años con neutropenia febril postquimioterapia de alto riesgo. *Rev.colomb.cancerol*. 2014; 18(4):186-196. DOI: 10.1016/j.rccan.2014.06.002

20. Gaytán J, Ávila M, Mata J. Patrones de susceptibilidad bacteriana en infecciones en pacientes adultos con neoplasias hematológicas, fiebre y neutropenia. *Gac. Med. Mex.* [Internet]. 2011 [Consultado Oct 2023]; 147: 325-32 Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2011/gm114d.pdf>
21. Dra Priscila Specht. Neutropenia febril. Impacto de la aplicación del protocolo estandarizado en pacientes hemato oncológicos del servicio de Hematología del Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay, durante el período abril 2019- diciembre 2020. Universidad de La República Oriental del Uruguay. Facultad de Medicina. Hospital de Clínicas “Dr Manuel Quintela” Cátedra de Hematología.
22. Tessier J, Sifri C. Epidemiology and Prevention of Bacterial Infections in Patients with Hematologic Malignancies. *Infect. Disord. Drug Targets* [Internet]. 2011, [Consultado Oct 2023] 11: 11-17. Disponible en: DOI: 10.2174/187152611794407728
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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011 Feb 15;52(4):e56-93. PubMed PMID: 21258094
24. Boada Burutaran M, Guadagna R, Grille S, Stevenazzi M, Guillermo C, Diaz L. Results of high-risk neutropenia therapy of hematology–oncology patients in a university hospital in Uruguay. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2023 May 23];37(1):28–33. Available from: <https://search-ebscohost-com.proxy.timbo.org.uy/login.aspx?direct=true&db=edselp&AN=S1516848414001492&lang=es&site=eds-live>
25. Blay JY, Chauvin F, Le Cesne A, Anglaret B, Bouhour D, Lasset C, et al. Early lymphopenia after cytotoxic chemotherapy as a risk factor for febrile neutropenia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1996 Feb;14(2):636-43. PubMed PMID: 8636781.
26. Ray-Coquard I, Borg C, Bachelot T, Sebban C, Philip I, Clapisson G, et al. Baseline and early lymphopenia predict for the risk of febrile neutropenia after chemotherapy. *British journal of cancer*. 2003 Jan 27;88(2):181-6. PubMed PMID: 12610500. Pubmed Central PMCID: 2377052
27. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000 Aug;18(16):3038-51. PubMed PMID: 10944139
28. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *European journal of cancer*. 2006 Oct;42(15):2433-53. PubMed PMID: 16750358.
29. Pettengell R, Schwenkglenks M, Leonard R, Bosly A, Paridaens R, Constenla M, et al. Neutropenia occurrence and predictors of reduced chemotherapy delivery: results from the INC-EU prospective observational European neutropenia study. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2008 Nov;16(11):1299-309. PubMed PMID: 18351398
30. Moreno F, Gómez B. Antibiotic Management of Patients with Hematologic Malignancies: From Prophylaxis to Unusual Infections. *Curr Oncol Rep*. 2022; 24(7): 835–842. Disponible en: doi: 10.1007/s11912-022-01226-y

31. Mateos M.C., Arguiñano J.M., Ardaiz M.A., Oyarzábal F.J.. Infecciones en pacientes oncohematológicos no trasplantados. *Anales Sis San Navarra* [Internet]. 2005 Abr [Consultado Nov 2023] ; 28(1): 59-81. Disponible en:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272005000100006&lng=es
32. Pérez Sartori G, Stevenazzi M. Manual práctico. Profilaxis infecciosa en Hemato-oncología. 2017 Disponible en:
https://www.infectologia.edu.uy/images/archivos/Manual_Profilaxis_Infecciosa_Hemato-oncologia.pdf
33. Rogers P. Krysan D. Agentes antimicóticos. En: Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13a ed. Ciudad de México: Mc Graw Hill; 2019. p. 1088-1104.
34. Mac Dougall C. Sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol, quinolonas y fármacos para las infecciones urinarias. En: Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13a ed. Ciudad de México: Mc Graw Hill; 2019. p. 1012-1021.
35. Acosta E. Antivirales. En: Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13a ed. Ciudad de México: Mc Graw Hill; 2019. p. 1105-1117
36. Díaz L, Guillermo C, Isaurralde H. Neutropenia febril. Cátedra de Hematología. 2011. Disponible en:
https://www.hematologia.hc.edu.uy/images/pdf/Algoritmo_Neutropenia_Febril_versi%C3%B3n_borrador.pdf
37. Mac Dougall C. Penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos betalactámicos. En: Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13a ed. Ciudad de México: Mc Graw Hill; 2019. p. 1023-1038
38. Graciela María Guerrini, Hugo Isidro Peretti, Aníbal R. Calmaggi. Revisión 2017. Actualizaciones en sida e infectología. Buenos Aires. junio 2018. volumen 26. Suplemento 1. número 97: 2-25
39. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014 Jun;90(3):190-9. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.12.006. Epub 2013 Dec 12. PMID: 24434034.
40. J. Berenguer. M. Lizasoáin. J. Carratalá. J.A. Capdevila. Infecciones en el paciente neutropénico. Edición XI. *Protocolos Clínicos SEIMC*. Sociedad española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica.

10. AGRADECIMIENTOS

Para comenzar queremos agradecer al Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela" y especialmente a la Cátedra de Hematología de dicha institución que nos brindaron las herramientas, el apoyo y confianza para poder realizar nuestra investigación, como la disposición de quienes fueron nuestras tutoras en este camino, agradecemos a la Dra. Mariana Stevenazzi y Dra. Sabrina Ranero.

Este trabajo no hubiera sido posible sin la cooperación de quienes allí desempeñan sus facultades, ayudando a que nuestro trabajo pueda ocurrir de manera comprometida y orientada durante todo el proceso de elaboración.

Agradecemos también a la Unidad Académica de Bioética por la orientación en el ámbito ético de nuestra investigación.

Mencionamos con mucho agrado al Departamento de Métodos Cuantitativos por brindarnos las herramientas en el análisis metodológico y estadístico de nuestro trabajo.

A todos los involucrados en este camino, muchas gracias.

11. ANEXOS

11.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estudio descriptivo retrospectivo sobre infecciones en pacientes hemato-oncológicos asistidos en la Unidad Académica de Hematología del Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay, 2022

Investigador responsable: Dra. Mariana Stevenazzi y Dra. Sabrina Ranero.

Grupo de investigación: Br. María Eugenia Mañana, Br. Rodrigo Buero , Br. Melissa Borba, Br. Fiorella Rotemberg , Br. Magdalena Villar , Br. Anthony Sequeira

Contacto del investigador responsable: técnico responsable de proporcionar al interesado la información complementaria que éste requiera, antes, durante o después del estudio.

· **Nombre:** Dra. Mariana Stevenazzi

· **Mail:** maristevenazzi@gmail.com

Institución: Unidad Académica de Hematología (UAH) del Hospital de Clínicas, Universidad de la República (UdelaR), Montevideo, Uruguay.

Lugar de participación: no se requiere que los participantes se trasladen para dar el consentimiento ni en ningún momento de la investigación

Versión: 1.0

INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE

INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

El grupo de investigadores y estudiantes de la Facultad de Medicina cursando la unidad curricular Metodología Científica II, liderado por la Dra. Mariana Stevenazzi y la Dra. Sabrina Ranero, lo está invitando a participar de un estudio de investigación sobre las infecciones en pacientes con enfermedades hemato-oncológicas.

El cáncer representa uno de los principales problemas de salud en Uruguay y el mundo. Las enfermedades hemato-oncológicas son un tipo de cáncer que afecta inicialmente a las células de la sangre y del sistema inmune. Parte de su tratamiento incluye el uso de quimioterapia que también compromete la inmunidad. Dicho estado de inmunodepresión aumenta el riesgo de contraer infecciones que empeoran el pronóstico de la enfermedad.

El conocimiento sobre las enfermedades hemato-oncológicas y las infecciones es muy extenso. Sin embargo, disponemos de escasa información sobre su forma de presentación en la población uruguaya. Por este motivo, se propone realizar un estudio que investigue sobre el tipo de cáncer y su tratamiento, y el tipo de infecciones, sus causas y evolución en nuestro país. Esta información es valiosa en vistas a la evaluación de los protocolos de tratamiento preventivo y terapéutico de futuros pacientes para ofrecer una atención sanitaria de mayor calidad.

OBJETIVO GENERAL DEL ESTUDIO

Conocer el comportamiento epidemiológico de las infecciones que padecen los pacientes portadores de patología hemato-oncológica de alto riesgo infeccioso durante su ingreso a la Unidad Académica de Hematología (UAH) del Hospital de Clínicas (HC) durante el año 2022, junto con describir las medidas instauradas en dichos casos.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Del total de la población de pacientes hemato-oncológicos del Uruguay, se incluirán en el estudio a todos aquellos clasificados como de alto riesgo en su primer ingreso a la UAH del HC durante el año 2022, que cumplan con los criterios de inclusión del estudio, siempre que deseen participar y lo expliciten mediante su consentimiento informado.

METODOLOGÍA Y CONSIDERACIONES

Diseño de estudio:

Es una investigación no terapéutica, observacional de tipo transversal. Se basa en tomar datos de sucesos ya ocurridos, sin ninguna intervención.

Recolección de información:

La información será recolectada de la historia clínica de los pacientes que lo permitan. Se recabará solo y únicamente la información necesaria para cumplir con los objetivos de esta investigación: tipo de cáncer hemato-oncológico, tratamiento quimioterápico, si cursó alguna infección y si fue así, cuál fue esa infección y cuál fue el tratamiento preventivo y terapéutico de la misma. Únicamente nos centraremos en su ingreso a la unidad académica de hematología durante su estadía en la Unidad Académica de Hematología del Hospital de Clínicas durante el año 2022.

Luego de extraídos estos datos, serán ingresados en una base de datos de forma anonimizada, es decir que no se utilizará su información identificatoria (como ser su nombre, cédula, dirección, edad, sexo) en el análisis de datos.

Beneficios:

El estudio no ofrece beneficios individuales e inmediatos para los participantes. No obstante, la información obtenida en la investigación permite una mejor comprensión del cáncer hematológico y sus complicaciones infecciosas que puede traducirse en una asistencia médica de mayor calidad para toda la población. A si mismo, poder realizar mejoras en los protocolos sanitarios para disminuir la morbi-mortalidad causada por esta enfermedad y sus complicaciones.

Riesgos, molestias y daños:

El estudio podría llegar a implicar riesgos emocionales, sociales y a la privacidad asociados al acceso a su historia clínica, los cuales se tratarán de minimizar en todo momento.

Protección al sujeto de investigación:

Se garantizan los derechos al participante de esta investigación, enmarcados en la Ley N° 18.331, Declaración de Helsinki del 2000 y sus modificaciones de la Asamblea Médica Mundial.

Seguro ante daños:

Este estudio no posee seguro ante daños o perjuicios que surjan durante la investigación o después de la misma.

Confidencialidad y privacidad de los datos:

Toda la información obtenida de su historia clínica será manejada de manera confidencial. Se tomarán medidas para asegurar que su información se mantenga privada y solo se utilizará para los fines del estudio. La información no será divulgada a terceros sin su consentimiento expreso. Los datos obtenidos serán anónimos (no habrá forma de que la información obtenida de su historia clínica sea relacionada con la información que lo identifica a usted). Los datos a necesitar serán ingresados en una base de datos creada y utilizada únicamente por los integrantes de esta investigación. Luego de la finalización del estudio la base de datos será destruida. Los investigadores se comprometen a no divulgar información y velar por la privacidad y confidencialidad de los participantes.

Remuneración:

No se ofrecerá compensación económica ni ningún otro tipo de incentivo por su participación en este estudio. La participación en este estudio es completamente voluntaria y no afectará su atención médica actual ni su relación con su médico o institución médica.

Conflictos de interés:

Esta investigación no es financiada por ninguna institución o persona física o jurídica y los investigadores que llevan a cabo el mismo declaran no tener conflictos de interés que puedan influir en los resultados de la investigación.

Plazo de consideración:

Una vez solicitado el consentimiento, se dará un plazo de 10 días para que el paciente decida si participar o no del estudio, pudiendo evaluarlo con terceros si así lo considera.

Plazo de retiro:

Se garantiza que al participar en esta investigación, podrá manifestar en cualquier momento que lo desee (sin explicación de causa) la no continuación en la misma, y esto no le ocasionará ningún perjuicio patrimonial ni moral así como tampoco afectará la atención médica que le corresponda recibir en el futuro.

CONSENTIMIENTO

- Si decide participar en este estudio, se le solicitará el acceso a su historia clínica para extraer únicamente la información de: tipo de cáncer hemato-oncológico, tratamiento quimioterápico, si cursó alguna infección y si fue así, cuál fue esa infección y cuál fue el tratamiento preventivo y terapéutico de la misma. Únicamente nos centraremos en su ingreso a la unidad académica de hematología durante su estadía en la Unidad Académica de Hematología del Hospital de Clínicas durante el año 2022.
- No utilizaremos información que el participante no haya consentido en ser recogida, divulgada o compartida.
- Su participación es voluntaria y puede retirarse en cualquier momento sin consecuencias para su atención médica.
- Una vez concluida la investigación se destruirá la base de datos con la información obtenida, por lo que no podrá ser utilizada nuevamente sin consentimiento previo.
- Protección de los datos: método de anonimización. No se revelará ningún dato identificadorio del participante.

Consentimiento del sujeto de investigación:

Al firmar este documento, doy mi consentimiento para que se acceda a mi historia clínica con el fin de obtener datos ya mencionados.

Entiendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme en cualquier momento sin consecuencias para mi atención médica.

También entiendo que se protegerá la confidencialidad y privacidad de mis datos, y que la información relevada solo se utilizará para los fines del estudio.

Al firmar este documento, reconozco que he sido informado de los posibles riesgos, daños, molestias o consecuencias adversas asociados con el acceso a mi historia clínica para fines de investigación.

Acepto no recibir ningún tipo de remuneración por la participación en el estudio y entiendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme en cualquier momento sin consecuencias para mi atención médica.

Declaro haber podido realizar cualquier pregunta y dejo constancia de que comprendo adecuadamente la información.

En el caso de que el paciente desee participar, se marcará la casilla que dice "Sí". Si no desea participar del estudio, se marcará la casilla que dice "NO"

SÍ

NO

☐
☐

Fecha del consentimiento: ____/____/____

Firma del investigador: _____

11.2: TABLA 1 . RIESGO DE NEUTROPENIA SEGÚN INTENSIDAD DE PLANES QT

Tabla 1 . Riesgo de neutropenia según intensidad de planes QT o fármacos. ¹²	
Nivel de intensidad	Planes/Fármacos
Bajo	Hidroxiurea. Clorambucil. Ciclofosfamida. Rituximab, Obinutuzumab + /- CVP, CHOP, CHOEP, da-EPOCH. ABVD. Brentuximab. Pembrolizumab. Melfalán. Bortezomib. Carfilzomib. Daratumumab. Talidomida, Lenalidomida, Pomalidomida. Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Ponatinib. Ibrutinib, Acalabrutinib. Ruxolitinib. Cladribine.
Moderado	Fludarabina-Ciclofosfamida-Rituximab. Bendamustina. IGEV. DHAP/C. ICE. ESHAP. MINE. GCD. GVD. GEMOX. Venetoclax-Azacitidina.
Alto	HiperCVAD-MA. CODOX-M-IVAC. MiniBEAM. Idarrubicina + araC. Dosis Intermedias o altas de ARA-C. Planes LAL (PETHEMA, BFM, GRAALL, otros). FLAGIDA. MEC. Planes de acondicionamiento TPH.

11. 3: GLOSARIO

AR	Alto Riesgo
DE	Desvío Estándar
HO	Hemato-oncológicos
HC	Hospital de Clínicas
LAM	Leucemia Aguda Mieloblástica
LH	Linfoma de Hodgkin
LCP	Leucemia de células plasmáticas
LNH	Linfoma No Hodgkin
LNH DGCB	Linfoma No Hodgkin difuso de grandes células B
MM	Mieloma Múltiple
NF	Neutropenia Febril
QT	Quimioterapia
RT	Radioterapia
SMD	Síndrome Mielodisplásico
TPH	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
UAH	Unidad Académica de Hematología