



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

D-index como factor de riesgo para infección fúngica invasora, en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de un centro hematológico de referencia de Bogotá.

Carolina Domínguez Gómez

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna
Bogotá D.C., Colombia

2022

D-index como factor de riesgo para infección fúngica invasora, en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de un centro hematológico de referencia de Bogotá.

Carolina Domínguez Gómez

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Medicina Interna

Directora:

Dra. Sonia Isabel Cuervo Maldonado, MD, MSc
Especialista en Infectología
Magíster en Educación
Profesora Titular Departamento de Medicina Interna

Codirector:

Dr. Leonardo José Enciso Olivera, MD, Esp, MSc
Especialista en Hematología

Colaboradores:

Martín Alonso Rondón, MSc
Katherine García Guzmán, MD

Línea de Investigación:

Infecciones fúngicas en pacientes con cáncer

Grupo de Investigación:

GREICAH – Grupo en Enfermedad Infecciosas en Cáncer y Alteraciones Hematológicas.

Dedicatoria

La culminación de esta etapa en mi vida, se llama felicidad, pero no podría sentirme plena, sin consagrar este logro a Dios; a mi papito (mi ángel), a mi mamá, mi hermano (la mitad de mi vida), Sanín (mi gran apoyo) y Simón, ellos son mi luz en el camino; con su paciencia, devoción y mucho amor, me llenan de fortaleza y ahínco, para continuar persiguiendo sueños.

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad



Nombre: Carolina Domínguez Gómez

Fecha: 19/01/2022.

Agradecimientos

Al Dr. Leonardo Enciso Olivera, su generosidad, pedagogía y conocimiento, permitió la materialización y desarrollo del trabajo de investigación.

A la Dra. Sonia Isabel Cuervo Maldonado, por su disposición, orientación y constante motivación en la elaboración de este proyecto.

A la Dra. Katherine García Guzmán, por la gestión operativa en el Instituto Nacional de Cancerología.

Resumen

Los pacientes con neoplasias hematológicas son huéspedes susceptibles para el desarrollo de infección fúngica invasora. Actualmente, se dispone de estrategias de profilaxis antifúngica, esquemas de tratamiento antimicótico y, se reconoce como uno de los principales factores de riesgo, la neutropenia profunda y prolongada. El D-index acumulado es un parámetro cuantitativo diseñado en 2009, que determina la severidad de la neutropenia, evaluando el déficit acumulativo de neutrófilos <500 células/ μL , desde el inicio del episodio hasta la aparición de la primera manifestación clínica de infección.

Objetivo general: El presente estudio propone estimar la fuerza de asociación del D-index acumulado, para el desarrollo de infección fúngica invasora, en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

Materiales y métodos: Estudio de casos y controles, en mayores de 18 años, con leucemia linfoblástica aguda, admitidos entre 2009 y 2019 en el Instituto Nacional de Cancerología, para quimioterapia de inducción y consolidación.

Resultados: Se incluyeron 156 pacientes, quienes aportaron 264 ciclos de quimioterapia, como unidad de análisis. Se construyó un modelo GEE para analizar datos longitudinales correlacionados. En este modelo se incluyeron 3 variables cuantitativas continuas: edad (años), el D-index y la neutropenia profunda (días). Sólo el D-index demostró ser la variable significativa, con un OR= 1,000304 (IC 95% 1.0002 – 1.0004); $p > 0,001$.

Conclusiones: El D-index acumulado se asocia con el desarrollo de IFI en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, con aumento del OR conforme aumenta el D-index, siendo mayor cuando el valor de D-index supera el valor de 4.208.

Palabras clave: infección fúngica invasora, factores de riesgo, D-index, neutropenia, leucemia linfoblástica aguda.

Abstract

D-index as a risk factor for invasive fungal infection in patients with acute lymphoblastic leukemia from a reference hematology center in Bogotá.

Patients with hematologic malignancies are susceptible hosts for the development of invasive fungal infection. Currently, there are antifungal prophylaxis strategies, antifungal treatment schemes, and profound and prolonged neutropenia is recognized as one of the main risk factors. The cumulative D-index is a calculated parameter designed in 2009, which determines the severity of neutropenia, evaluating the cumulative deficit of neutrophils <500 cells/ μL , from the start of the episode until the appearance of the first clinical manifestation of infection.

Objective: The present study proposes to estimate the strength of association of the accumulated D-index, for the development of invasive fungal infection, in patients with acute lymphoblastic leukemia.

Methods: Case-control study, in patients over 18 years of age, with acute lymphoblastic leukemia, admitted between 2009 and 2019 at the National Cancer Institute, for induction and consolidation chemotherapy.

Results: 156 patients were included, who provided 264 cycles of chemotherapy, as the unit of analysis. A GEE model was built to analyze correlated longitudinal data. This model includes 3 continuous quantitative variables: age (years), the D-index and profound neutropenia (days). Only the D-index stood out as the significant variable, with an OR= 1.000304 (95% CI 1.0002 – 1.0004); $p > 0.001$.

Conclusions: The accumulated D-index is associated with the development of IIF in patients with acute lymphoblastic leukemia, with an increase in the OR as the D-index increases, being higher when the value of D-index exceeds the value of 4.208.

Keywords: invasive fungal infection, risk factors, D-index, neutropenia, acute lymphoblastic leukemia.

8 D-index como factor de riesgo para infección fúngica invasora, en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de un centro hematológico de referencia de Bogotá.

Contenido

	Pág.
Capítulo 1: Infección fúngica invasora en malignidades hematológicas.	3
1.1 Factores de riesgo	4
1.2 Neutropenia, como factor clave	5
1.2.1 D-index: estado del arte	6
2. Capítulo 2. Objetivos	10
2.1 Objetivo general	10
2.2 Objetivos específicos	10
3. Capítulo 3. Metodología	11
3.1 Diseño del estudio	11
3.2 Definición sujetos del estudio.	11
3.3 Criterios de inclusión	11
3.4 Criterios de exclusión	11
3.5 Descripción de las intervenciones	12
3.6 Sitio de investigación	12
3.7 Procedimientos del estudio	12
3.8 Análisis estadístico	13
3.9 Consideraciones éticas	14
4. Capítulo 4. Análisis descriptivo de los datos	16
4.1 Características generales de la población	16
4.2 Características de la población estratificada por IFI	18
4.3 Características de los ciclos de quimioterapia	20
4.4 Características de la neutropenia	21
4.5 Características de las infecciones fúngicas invasoras	22
5. Capítulo 5. Construcción del modelo de asociación	24

10 D-index como factor de riesgo para infección fúngica invasora, en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de un centro hematológico de referencia de Bogotá

6.	Conclusiones y recomendaciones	28
6.1	Fortalezas y limitaciones del estudio	29
6.2	Recomendaciones	29
6.3	Conflicto de intereses y financiación.	29

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1-1: Cálculo de (A) D-index y (B) c-D-index, adaptado de referencia (32).	7
Figura 4-1: Selección y distribución de los casos y controles..	16
Figura 4-2. Diagrama de caja con D-index (panel A), duración de la neutropenia (panel B), duración de la neutropenia profunda (panel C).....	22
Figura 5-1. Boxplot del D-index por tiempos.....	26
Figura 5-2: Odds Ratio para desarrollo de IFI, de acuerdo a los valores de D-index.....	27

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 4-1. Características generales de la población incluida	17
Tabla 4-2. Características de la población estratificada por IFI.....	18
Tabla 4-3. Características las infecciones fúngicas invasoras.....	20
Tabla 4-4. Características de las infecciones fúngicas invasoras.....	23
Tabla 5-1. Modelo GEE presentando los Odds Ratio.....	25
Tabla 5-2. Modelo GEE para el D-index.....	25

Lista de Símbolos y abreviaturas

Símbolos con letras griegas

Símbolo	Término
μL	Microlitro

Abreviaturas

Abreviatura	Término
<i>Ae</i>	Área esperada
<i>Ao</i>	Área observada
<i>c-D-index</i>	D-index acumulado
<i>CALGB 8811</i>	Ciclofosfamida, Daunorrubicina, Vincristina, Prednisona, Asparaginasa.
<i>ECOG</i>	Eastern Cooperative Oncology Group
<i>EORTC/MSG</i>	European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium.
<i>DE</i>	Desviación estándar
<i>FRALLE-93</i>	Prednisolona, Daunorrubicina, Vincristina, L-asparaginasa.
<i>G-CSF</i>	Factor estimulante de colonias granulocíticas
<i>GEE</i>	Ecuaciones de estimación generalizada.
<i>GMN</i>	Galactomanano
<i>GRAALL 2003</i>	Daunorubicina, Vincristina, L-Asparaginasa, Ciclofosfamida y prednisona.
<i>GRAAPH 2005</i>	Vincristina, Dexametasona, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Imatinib.
<i>HyperCVAD</i>	Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Dexametasona
<i>IC</i>	Intervalo de confianza
<i>IDSA</i>	Infectious Diseases Society of America
<i>IFI</i>	Infección fúngica invasora
<i>LLA</i>	Leucemia Mieloide Aguda
<i>LMA</i>	Leucemia Linfoblástica Aguda
<i>NCCN</i>	National Comprehensive Cancer Network
<i>ODI</i>	Índice de densidad óptica
<i>OR</i>	Odds Ratio
<i>PETHEMA</i>	Vincristina, Daunorubicina, L asparaginasa
<i>R - GRAALL 2005</i>	Rituximab, Daunorubicina, Vincristina, L-Asparaginasa, Ciclofosfamida y prednisona.
<i>TAD</i>	Tratamiento antifúngico guiado por D-index
<i>TAE</i>	Tratamiento antifúngico empírico
<i>TPCH</i>	Trasplante de progenitores células hematopoyéticas

14 D-index como factor de riesgo para infección fúngica invasora, en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de un centro hematológico de referencia de Bogotá

VPN
VPP

Valor Predictivo Negativo
Valor Predictivo Positivo

Introducción

El abordaje de los pacientes con neoplasias hematológicas representa un desafío, principalmente por las complicaciones infecciosas a las que están expuestos, precipitadas por su condición de inmunocompromiso. En este grupo poblacional, las infecciones fúngicas invasoras (IFI) tienen tasas de incidencia que oscilan entre 5 - 20% (1-2), confiriendo alto riesgo de morbilidad, tasas de mortalidad que superan el 30% (3), y se presenta con mayor frecuencia en aquellos que reciben quimioterapia o trasplante de progenitores células hematopoyéticas (TPCH); incluso con la introducción de nuevas modalidades terapéuticas, además del uso extendido de antibióticos de amplio espectro, su frecuencia ha incrementado; conllevando una significativa carga de enfermedad para quienes padecen neoplasias hematológicas, exponiéndolos a tiempos de estancia hospitalaria prolongados, cambios en el pronóstico, menores posibilidades de tratamiento curativo de la enfermedad y costos para el sistema sanitario, con el correspondiente impacto en la calidad de vida del individuo (4).

En un esfuerzo por estandarizar las definiciones de infección fúngica invasora, con fines clínicos y epidemiológicos, EORTC/MSGERC-2019 ha establecido los criterios para categorizar a los pacientes en tres grupos: IFI definitiva, probable y posible, teniendo en cuenta factores del huésped, manifestaciones clínicas y la identificación de formas micóticas en diferentes especímenes y muestras (5), sin embargo, pese a los distintos biomarcadores, técnicas por imagen y pruebas basadas en biología molecular, que se disponen para establecer la presencia de levaduras e hifas, el rendimiento diagnóstico de estas pruebas es limitado (6), requiriendo incluso, tomas seriadas de las mismas pruebas para optimizar los resultados, retrasando el diagnóstico y la conducta terapéutica (7). Es por esto, que el tratamiento está basado en administrar de forma empírica antifúngicos ante la presencia de neutropenia febril persistente, tras cuatro días de tratamiento antibiótico de amplio espectro (6), de forma simultánea, se realiza búsqueda activa de

[Escriba aquí]

infección micótica, estándar de cuidado que ha conllevado al sobreuso de antifúngicos, interacciones farmacológicas y selección de resistencia antimicrobiana, acarreando carga de enfermedad y costos adicionales al sistema de salud (4,8).

En la literatura se han descrito factores de riesgo, que históricamente se han relacionado con la aparición de infección fúngica, entre ellos, el tipo de neoplasia (leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico), TPCH alogénico y la neutropenia profunda mayor a siete días (9,10). Con respecto a esta última variable, desde 2009 se desarrolló un índice que permite cuantificar la severidad de la neutropenia, partiendo del conteo absoluto de neutrófilos desde el inicio de la neutropenia y el tiempo de duración del episodio, cuyo punto de corte >5800 ha demostrado mayor correlación con la aparición de IFI, con valor predictivo negativo de 97%, bajo el supuesto de una prevalencia de IFI del 15% (11,12), esta alternativa de tratamiento guiado por D-index, desafía el modelo estándar empírico. Un ensayo clínico aleatorizado posterior validó la utilidad de este índice, enfrentando terapia antifúngica guiada por D-index con la estrategia clásica empírica, en pacientes con leucemia mieloide aguda, estudio en el que la población de leucemia linfoblástica aguda estuvo escasamente representada (13). De acuerdo al anuario estadístico del INC, publicado en 2017 (14), en Colombia la prevalencia de leucemia linfoblástica aguda ocupa el primer lugar entre las neoplasias hematológicas.

En vista de lo anterior, este estudio plantea estimar la fuerza de asociación del D-index acumulado para el desarrollo de infección fúngica invasora en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, además describir las características clínicas, sociodemográficas e identificar otros factores que tengan asociación con la aparición de IFI en la población analizada. Se revisaron los registros clínicos de todos los pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico histopatológico de leucemia linfoblástica aguda, diagnosticados entre enero de 2009 y diciembre de 2019, seleccionando como unidad de análisis los ciclos de quimioterapia, siendo elegibles aquellos que comprendían las fases de inducción de la remisión o consolidación

1. Capítulo 1: Infección fúngica invasora en malignidades hematológicas.

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) son enfermedades oportunistas que emergen cuando factores predisponentes y facilitadores concurren en un huésped susceptible (10,15). De los pacientes inmunocomprometidos, aquellos que padecen leucemia aguda y/o reciben trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, se ubican en la categoría de alto riesgo para IFI (6,16). El consenso EORTC/MSGERC en 2019 revisó las definiciones para infección fúngica invasora, estableciendo como IFI probable aquella que cumple al menos un factor del huésped, una característica clínica y evidencia micológica. Para el caso de IFI probada, se requiere la detección de un hongo (levadura o filamentoso) por análisis histológico o cultivo de una muestra de tejido obtenida por un procedimiento estéril, de un sitio normalmente estéril y que, clínica o radiológicamente es consistente con un proceso infeccioso (5).

La incidencia de IFI en pacientes con leucemia aguda y otras malignidades hematológicas se reporta entre 7 - 12% (1,2), con prevalencia calculada entre 9-15% (17,18), y tasas de mortalidad que alcanzan hasta el 60%. La variabilidad en las tasas de incidencia puede ser atribuida, entre otros aspectos, a la población de pacientes seleccionados, regímenes de quimioterapia y diversos esquemas de profilaxis antifúngica sistémica. Los principales patógenos aislados, corresponden a *Aspergillus*, *Candida spp* y con incidencia creciente, *Fusarium* y Mucorales (2,19). Esta inclinación en la balanza, con tendencia al aumento en la proporción de hongos filamentosos, está relacionada con el uso de azoles dentro de las modalidades de profilaxis antifúngica, con limitaciones para el uso de profilaxis anti-*Aspergillus* por interacciones farmacológicas y/o anomalías en la función hepática, siendo necesario recurrir a las equinocandinas, como alternativa de profilaxis; como es el caso de la micafungina, aprobada por la FDA como profiláctico en pacientes con TPCH.

No obstante, la evidencia que respalda esta práctica en pacientes con neoplasias hematológicas que reciben quimioterapia para inducción es reducida, teniendo un menor grado de recomendación tanto en *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) como en *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) (6,20).

1.1 Factores de riesgo

Es diversa y creciente la lista de factores de riesgo identificados para infección fúngica invasora; entre ellos, se han destacado, grupo etario, tipo y estado de la enfermedad hematológica, duración y profundidad de la neutropenia, exposición a hongos patógenos, colonización por *Candida spp.* u otros hongos y presencia de dispositivos vasculares (10,21). Inherentes al tratamiento, se han descrito, regímenes citotóxicos, profilaxis antifúngica, receptores de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos y uso de corticoides sistémicos para manejo de complicaciones asociadas al binomio injerto/huésped (9,10).

La leucemia mieloide aguda, es la enfermedad hematológica con mayores tasas de IFI, con incidencias que oscilan entre 10-25%, particularmente durante la inducción, con mortalidad alrededor del 20-30%, por consiguiente, esta entidad ha promovido la búsqueda e identificación de los factores de riesgo asociados a este tipo específico de leucemia (10).

En la literatura, los factores de riesgo implicados en el desarrollo de IFI, se han organizado en cuatro grupos: aquellos relacionados con la enfermedad subyacente (edad avanzada al diagnóstico, falla para alcanzar la respuesta completa), relacionados con el huésped (reserva funcional, comorbilidades, mayores de 65 años de edad, disfunción orgánica, patrón genético desfavorable), relacionados con el tratamiento (neutropenia profunda y prolongada, mucositis severa asociada a quimioterapia) y entre los factores relacionados a exposición fúngica, se han reseñado, habitaciones sin filtro HEPA e infección micótica

previa (6).

1.2 Neutropenia, como factor clave

La neutropenia prolongada está bien reconocida, como un factor de riesgo importante para el desarrollo de IFI entre pacientes leucémicos y receptores de progenitores hematopoyéticos. Meyers y Atkinson informaron que la infección micótica ocurrió en el 57% de los receptores de TPCH que, estuvieron neutropénicos durante seis semanas o más, en comparación con el 21% de los que permanecieron neutropénicos durante menos de tres semanas (22,23). Desde la década de los 60's, han publicado la relación del recuento bajo de granulocitos con la emergencia de IFI, Bodey y colaboradores, documentaron en un estudio de cohorte retrospectiva, que la presencia de infección en pacientes con leucemia aguda se relaciona con el nivel de granulocitos y linfocitos circulantes; no solo es más probable que la infección esté presente con niveles bajos de granulocitos, sino que estos recuentos influyen en la gravedad de la infección. Además, un tercio de todos los episodios infecciosos en este estudio se acompañaron de una caída en el recuento de granulocitos (23). Otros observadores han advertido una mayor incidencia de infección, en presencia de granulocitopenia que ocurre en pacientes con leucemia aguda, característica que aún 50 años después continúa destacándose como el factor de riesgo decisivo para el desarrollo de IFI (24,25). En un estudio retrospectivo llevado a cabo en un hospital de Rio de Janeiro, Nicolato describe que el riesgo de IFI se duplica en presencia de neutropenia inferior a 500 cel/ul, con un OR de 2,06 para la duración de la neutropenia (17).

En la descripción de la relación inversa entre el riesgo de infección y el grado de neutropenia, Bodey y Sipsas, en cada uno de sus trabajos, subrayaron el papel de la neutropenia profunda (recuento absoluto de neutrófilos menor a 100 células) en los pacientes con leucemia, aumentando el riesgo de infección (24,26). La incidencia y el pronóstico de IFI es inversamente proporcional al grado o profundidad de la neutropenia

(19). El riesgo de infección aumenta significativamente cuando el recuento absoluto de neutrófilos se reduce a <100 cel/ μ l (24).

La duración de la neutropenia tiene una relación directa con el riesgo de infección, respuesta al tratamiento y complicaciones. La neutropenia de siete días o menos conduce a tasas de respuesta del 95%, en comparación con el 32% en pacientes con neutropenia que dura más de 15 días (2,27). Los factores que influyen en la frecuencia de la neutropenia incluyen, el tipo e intensidad de la quimioterapia, la naturaleza y extensión de la enfermedad subyacente, el uso de radioterapia concomitante, la etapa del tratamiento (mayor riesgo en los primeros ciclos, especialmente con la quimioterapia de inducción) y factores específicos del paciente como la edad, el estado funcional y comorbilidades (2). Otros factores que aumentan el potencial de complicaciones circunscriben mucositis, diátesis hemorrágica, presencia de dispositivos invasivos, alteración de la microbiota del paciente por terapia antimicrobiana previa, disfunción de órgano y agentes que afectan otros mecanismos del sistema inmunológico (28,29).

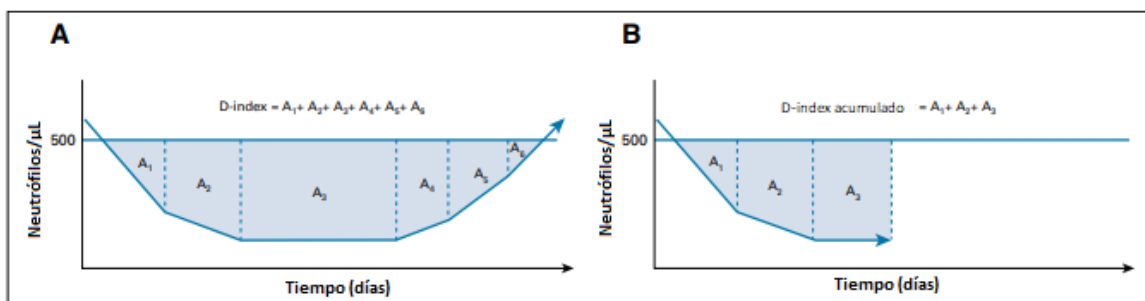
En un ensayo clínico aleatorizado de pacientes que recibieron tratamiento para la leucemia aguda, Gerson y su grupo de colaboradores, demostraron que el riesgo de aspergilosis invasiva está directamente relacionado con la duración de la neutropenia en pacientes con leucemia aguda. Después de 14 días de neutropenia, el riesgo de aspergilosis aumentó en relación directa con la duración de la neutropenia (25,27). La neutropenia también es un marcador sustituto de otros factores de riesgo para el desarrollo de IFI; por ejemplo, la mucositis asociada con quimioterapia intensiva, aumenta el riesgo de translocación de *Candida spp.* a través del tracto digestivo. La neutropenia inducida por quimioterapia también se asocia con linfopenia y disregulación inmunitaria (29).

1.2.1 D-index: estado del arte

Para lograr una mejor comprensión del rol de la neutropenia, como principal factor de riesgo, se ha diseñado el D-index, como una herramienta matemática que evalúa la

severidad de la neutropenia, al determinar el déficit acumulado del recuento absoluto de neutrófilos < 500 células/ μL durante el curso del episodio de neutropenia (12,13), aunado a esto permite discriminar entre pacientes con la misma duración de la neutropenia pero con diferentes intensidades de la misma (30). El D-index se calcula mediante la diferencia entre el área bajo la curva observada (A_o) y el área de neutrófilos esperada (A_e) si el paciente no desarrolla neutropenia (**D-index = $A_e - A_o$**). A_o es calculada mediante el método trapezoidal, desarrollado por Usansky y colaboradores; mientras que A_e equivale al producto de 500 y el número de días con neutropenia (**$A_e = 500/\mu\text{L} \times \text{días con neutropenia}$**) (12,13,31). La figura 1-1, ilustra el cálculo de D-index y D-index acumulado (c-D-index) (32).

Figura 1-1: Cálculo de (A) D-index y (B) c-D-index, adaptado de referencia (32).



Nombre de la fuente: adaptada de *D-Index–Guided Early Antifungal Therapy Versus Empiric Antifungal Therapy for Persistent Febrile Neutropenia: A Randomized Controlled Noninferiority Trial*.

El rendimiento de este índice como predictor de IFI fue evaluado en 2009 por Portugal y sus colegas, mediante un estudio retrospectivo de casos y controles, con un grupo de 44 pacientes con leucemia mieloide aguda; de los resultados obtenidos, para un punto de corte de D-index acumulado de 5800, la sensibilidad y especificidad fue de 91% y 58%, respectivamente, y para una prevalencia de 10% y 15%, los valores predictivos negativos fueron 98% y 97%, respectivamente; concluyendo que el alto valor predictivo negativo es útil para definir categorías de riesgo para IFI (12). En un estudio retrospectivo publicado en 2016, observaron 15 casos de IFI y 28 controles. Para un punto de corte de c-D-index de 4225 para predicción de IFI, la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN fueron de 93.3%,

71.4%, 36.6% y 98.4%, respectivamente; concluyendo que el alto valor predictivo negativo del c-D-index permite descartar IFI en pacientes neutropénicos (16).

Posteriormente, Kanda y un grupo de investigadores en un ensayo clínico aleatorizado de no inferioridad, se validó la utilidad de este índice, con una novedosa propuesta de tratamiento antifúngico guiado por D-index (TAD) comparado con la estrategia terapéutica estándar (TE), para ello, se aleatorizaron 212 pacientes al brazo de (TAD) y 201 individuos al grupo (TE); en un análisis con intención de tratar, la tasa de supervivencia fue de 98% versus 98.6% al día 42 de seguimiento y 96.4% versus 96.2% al día 84, concluyendo que el (TAD) disminuye el uso de antifúngicos, sin incrementar las tasas de IFI, no siendo inferior a la estrategia estándar (32).

Un modelo similar, desarrolló un grupo de investigadores, liderados por Kimura y en un ensayo aleatorizado, se comparó nuevamente la TAD vs TAE, en este caso, ambas estrategias incluían como antifúngico, micafungina; para el brazo (TAD), adicionaron la equinocandina cuando el c-D-index fue superior a 5.500, en escenario de neutropenia febril y para el otro grupo (TAE), la iniciaron empíricamente ante neutropenia febril persistente o recurrente. La eficacia de micafungina fue del 68.7% (IC 95%: 56.2–79.4) y del 79.6% (71–86.6) en los grupos TAD y TAE, respectivamente. Cuando se centraron en los tratamientos de alto riesgo, la eficacia fue del 69.1% (55.2–80.9%) y 78.0% (65.3–87.7%), respectivamente (P = 0.30); no hubo diferencias significativas entre los dos grupos. El uso de micafungina en la estrategia guiada por D-index no se vio afectada en eficacia, con respecto a la estrategia empírica, implicando uso apropiado de antimicrobianos y disminución en costos. No fue contemplado en el estudio, la posibilidad de tratamiento dirigido para aspergillosis (33).

Se han descrito otras cohortes retrospectivas y estudios observacionales, con población de leucemia mieloide aguda y receptores de trasplante alogénico de precursores de células

hematopoyéticas (5,30,34). Desafortunadamente, la representación de leucemia linfocítica aguda, es inferior al 10% de la población analizada en los estudios existentes a la fecha.

2. Capítulo 2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Estimar la fuerza de asociación del D-index acumulado para el desarrollo de infección fúngica invasora en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

2.2 Objetivos específicos

- Medir el déficit acumulado de neutrófilos inferior a 500 cel/ μ l durante el periodo de neutropenia.
- Determinar la duración y profundidad de la neutropenia, mediante la aplicación de la herramienta D-index en pacientes con leucemia linfoblástica aguda que desarrollaron o no, IFI probable o definitiva.
- Describir las características clínicas y demográficas de la población de estudio, con referencia al tipo de tratamiento específico para la neoplasia hematológica, profilaxis antimicótica y fase de la enfermedad.
- Identificar la asociación de otros factores clínicos con la aparición de infección fúngica invasora en la población estudiada.

3. Capítulo 3. Metodología

3.1 Diseño del estudio

Estudio de casos y controles no pareado, observacional, analítico.

3.2 Definición sujetos del estudio.

Adultos mayores de 18 años, con leucemia linfocítica aguda, hospitalizados por neutropenia febril durante el periodo comprendido entre enero de 2009 y diciembre de 2019, en el Instituto Nacional de Cancerología, de la ciudad de Bogotá.

3.3 Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Leucemia linfoblástica de precursores B o T.
- Hospitalización para un ciclo de inducción de la remisión o consolidación con quimioterapia combinada.
- Neutropenia febril durante la hospitalización.
- Registros de hemograma para cálculo de D-index.

3.4 Criterios de exclusión

- Hospitalización para quimioterapia de rescate.
- Tratamiento con Blinatumumab.
- No haber recibido tratamiento de inducción y consolidación.
- Infección fúngica invasora activa al ingreso a hospitalización o antecedentes de IFI en el ciclo previo.
- Profilaxis con azol de tercera generación activo contra micelios, al ingreso al ciclo de tratamiento.

- Crisis blástica linfocítica de leucemia mieloide crónica.
- Linfoma linfoblástico B o T, sin afectación de médula ósea.

3.5 Descripción de las intervenciones

El diseño del estudio no involucra intervención alguna para los sujetos seleccionados, siendo considerado un estudio sin riesgo para la población objeto.

3.6 Sitio de investigación

El presente estudio fue realizado a partir de la revisión de historias clínicas del programa SAP dentro de las instalaciones del Instituto Nacional de Cancerología: servicios de infectología, patología, laboratorio clínico y servicios clínicos hospitalarios. A través de la plataforma del instituto, se capturaron la totalidad de los ciclos de quimioterapia que cumplían los criterios de inclusión, con la adecuada recolección de las variables del estudio para cada uno de los casos y controles, y la custodia de los datos. Dado que no involucra la toma ni el procesamiento de muestras la presente investigación no requiere una infraestructura especial para su desarrollo.

3.7 Procedimientos del estudio

Este estudio de cohorte retrospectivo fue conducido en el Instituto Nacional de Cancerología, de la ciudad de Bogotá, siguiendo los siguientes procesos:

- Selección en los registros del laboratorio de patología, todos aquellos pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico histopatológico de leucemia linfoblástica aguda, diagnosticados entre enero de 2009 y diciembre de 2019.
- Búsqueda de los pacientes seleccionados, mediante el uso de SAP, corroborando datos de identificación y pareando con los criterios de inclusión y exclusión.
- Revisión de cada uno de los ciclos de quimioterapia recibidos durante las fases de inducción de la remisión y consolidación, para asignar los ciclos que correspondan al grupo de casos y aquellos pertenecientes al grupo de los controles. Durante este

proceso, una vez se identificó un ciclo, en cuyo curso se presentó infección fúngica invasora, se excluyeron los ciclos posteriores como potenciales casos o controles.

- Fueron considerados casos, los ciclos en los que diagnosticó IFI probable o definitiva, tanto por micelios como por levaduras, de acuerdo con los criterios EORTC. Los ciclos en los que no se hizo diagnóstico de IFI, se asignaron como controles.
- De la información registrada en SAP, se diligenció el formato de recolección de datos, filtrando las variables sociodemográficas y clínicas de interés para nuestro estudio; esta información se sistematizó en la plataforma RedCAP.
- El grupo de monitoria clínica del Instituto, realizó la revisión y validación de la información registrada.

3.8 Análisis estadístico

Como unidad de análisis se tuvieron en cuenta los ciclos de quimioterapia. El punto de partida fue el primer ciclo de quimioterapia y a partir de ahí, se revisaron los ciclos consecuentes, teniendo en cuenta para cualquier ciclo, desde la fecha de ingreso al ciclo hasta uno de los siguientes eventos: (A) infección fúngica invasora probable o definitiva, estableciendo IFI probable como aquella que cumple al menos un factor del huésped, una característica clínica y evidencia micológica. Para el caso de IFI definitiva, sólo se requiere la detección de un hongo (levadura o filamentosos) por análisis histológico o cultivo de una muestra de tejido del sitio de la enfermedad (6); (B) fin del ciclo, definido como la fecha de terminación del respectivo ciclo de quimioterapia. Si los pacientes solo experimentaron (B) dentro de un ciclo, volvieron a entrar en el estudio en la primera fecha del siguiente ciclo mientras que los ciclos censurados debido a que se presentaron posterior a (A), fueron excluidos.

Los ciclos en los que no se realizó diagnóstico de IFI, fueron considerados controles y el ciclo en el que se presentó IFI probable o definitiva, se consideró caso. Teniendo en cuenta que la infección fúngica invasora se puede presentar en cualquier de los ciclos, puesto que el factor de riesgo es la neutropenia y en deferencia, que durante los períodos interciclos los pacientes tiene recuentos de neutrófilos superiores a 500 cel/ μ l, todos los ciclos de

quimioterapia eran potenciales controles o casos, independientemente si se trataba del primer ciclo o los siguientes.

En consideración de que cada paciente aportó observaciones repetitivas, se propuso un modelo GEE logístico, el cual toma en cuenta que existe interdependencia entre las observaciones; este modelo de estimación generalizada fue desarrollado por Liang y Zeger, como una extensión de los modelos de cuasi-verosimilitud, para modelar respuestas correlacionadas entre sí; más específicamente para estudios en los cuales se toma más de una medición para un mismo individuo, como en este caso, que se obtuvieron medidas repetidas. De esta forma, tienen dos utilidades básicas, en primer lugar, permite la estimación de los parámetros de la regresión y, en segundo lugar, proporciona la estimación simultánea de dichos parámetros y de la estructura de covarianza de la información (35).

Para evaluar la asociación entre el D-Index acumulativo y el desarrollo de IFI, se utilizó como medida de asociación el Odds Ratio (OR). Para evaluar la significancia y el efecto de las variables, se realizó una regresión logística binaria de datos correlacionados, sustentada en un modelo GEE, teniendo como variable de desenlace la IFI, como exposición el D-Index acumulativo y como covariables la duración de la neutropenia y la edad, mediante una matriz de correlación intercambiable con una función de enlace *logit*. se exponenciaron los coeficientes en *bootstrap* con 1000 repeticiones para la adecuada estimación de los parámetros. Las variables categóricas fueron resumidas mediante tablas de frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se describieron por la media y la desviación estándar y, por la mediana y el rango intercuartílico, de acuerdo al criterio de normalidad. Todos los análisis se realizarán en R Versión 4.0 y Stata 16.

3.9 Consideraciones éticas

El diseño del presente estudio fue creado con base en los principios bioéticos de autonomía, beneficencia y justicia, pautados por organismos nacionales e internacionales,

encaminados a salvaguardar la investigación biomédica, respetando la confidencialidad de los participantes.

Este trabajo adoptó la normatividad vigente internacional (particularmente a la declaración de Helsinki y a las pautas éticas para la investigación biomédica preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas –CIOMS-) y a los parámetros establecidos en el ámbito nacional por la “Resolución 8430 de 1993”.

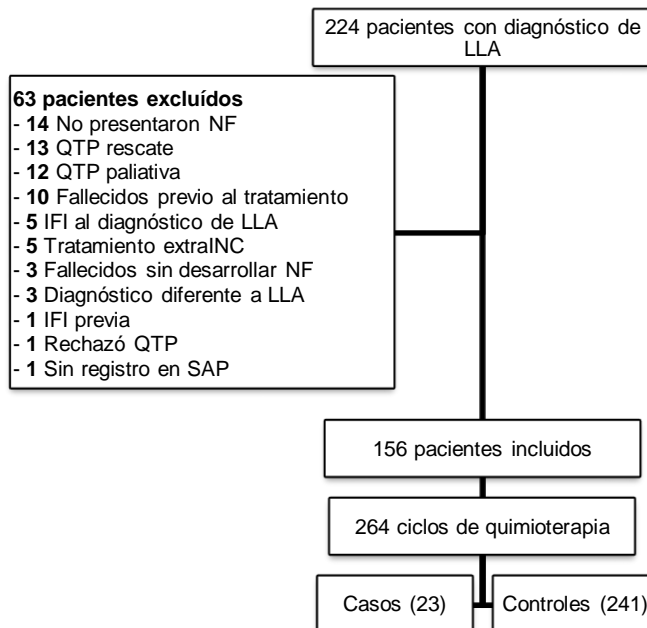
De acuerdo a las disposiciones de la Resolución 8430 de 1993, según el artículo 11 este trabajo es considerado una *investigación sin riesgo*; por tratarse de una revisión documental retrospectiva, que no realizó intervención o modificación alguna, en los individuos que participaron en el estudio, motivo por el cual no requirió de consentimiento informado. La información de los sujetos fue empleada con absoluta reserva y se mantuvo contacto escrito con el comité de ética del Instituto Nacional de Cancerología.

4. Capítulo 4. Análisis descriptivo de los datos

4.1 Características generales de la población

Entre enero de 2009 y diciembre de 2019, se diagnosticaron por histopatología, 224 pacientes con leucemia linfoblástica aguda de precursores linfoides B o T, en el instituto Nacional de Cancerología. Fueron excluidos 63 pacientes, por las siguientes razones: 14 pacientes no desarrollaron neutropenia febril, 13 pacientes fallecieron previo al inicio del tratamiento quimioterapéutico o durante fase de inducción, sin desarrollar IFI; 20 pacientes recibieron quimioterapia paliativa o de rescate; 5 debutaron con IFI al diagnóstico de la leucemia aguda; 5 recibieron el tratamiento quimioterapéutico fuera del INC. En la figura 4-1, se ilustra la selección de los pacientes.

Figura 4-1: Selección y distribución de los casos y controles.



Fuente: elaboración propia

Las características generales de la población incluida se presentan en la tabla 4-1, de los 156 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, de los cuales 74 (47,44%) fueron hombres, con un promedio de edad de 35.4 años de todo el grupo y de 31 años, para el sexo masculino. La unidad de análisis de las demás variables fueron los ciclos de quimioterapia, con N = 264.

Tabla 4-1. Características generales de la población

Variables	Número	Porcentaje
N	264	
Edad (media)*	35.4	
Femenino	38	
Masculino	31	
Sexo*		
Femenino	82	52.6
Masculino	74	47.4
ECOG		
0	86	32.6
1	112	42.4
2	57	21.6
3	7	2.7
4	2	0.8
Diabetes = Si	16	6.1
Esquema quimioterapia		
CALGB-8811	10	3.8
FRALLE-93	3	1.1
GRAALL 2003	59	22.3
GRAALL 2005	17	6.4
GRAAPH-2005	1	0.4
Hyper-CVAD	166	62.9
RGRAALL 2005	8	3.0
Fase quimioterapia		
Consolidación	101	38.3
Inducción	161	61.0
Sin Dato	2	0.8
Profilaxis antifúngica = Si	96	36.4
CSF-G = Si	248	93.9
D-index (media (DE))	5417.63 (3778.46)	

Duración neutropenia (días) (media (DE))	13.24 (9.17)	
Duración neutropenia profunda (días) (media (DE))	7.84 (6.21)	
Desarrollo de IFI = Si	23	(8.7)
Clasificación IFI		
Probable	10	(43.5)
Definitiva	13	(56.5)
Catéter venoso central = Si	97	(36.7)

*La edad y el sexo se distribuyeron de acuerdo al número de pacientes (n=156). Para las demás variables se tuvo en cuenta el número de ciclos (N=264).

Sin dato: en los registros clínicos no se detalló la fase de quimioterapia.

Esquemas de quimioterapia: CALGB: Ciclofosfamida, Daunorrubicina, Vincristina, Prednisona; GRAALL 2003: Asparaginasa, Daunorrubicina, Vincristina, L-Asparaginasa, Ciclofosfamida y prednisona; GRAAPH 2005: Vincristina, Dexametasona, Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Imatinib. HyperCVAD: Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Dexametasona; FRALLE-93 Prednisolona, Daunorrubicina, Vincristina, L-asparaginasa; R - GRAALL 2005 Rituximab, Daunirubicina, Vincristina, L-Asparaginasa, Ciclofosfamida y prednisona.

El estado funcional predominante medido por ECOG, se ubicó entre 0 y 1, con frecuencias de 32.6% y 42.4%, respectivamente. En términos de las profilaxis farmacológicas, en el 36,4% de los ciclos, se utilizó antifúngico (Fluconazol) y en 93,9% se prescribió estimulante de colonias de granulocitos (Filgrastim).

4.2 Características de la población estratificada por IFI

Las características de la población estratificada por IFI, expuestas en la tabla 4-2, distribuyen la población en dos grupos: IFI y no IFI; el promedio de edad fue de 38 años (DE 14,3) y 35 años (DE 18,8) años, respectivamente, sin diferencia entre ambos grupos.

El estado funcional (ECOG) fue de 2 para la mayor parte de los ciclos que desarrollaron IFI (39,1); en el brazo no IFI, la mayor proporción de ciclos tuvieron ECOG 0 (34%) o 1 (44%). La presencia de diabetes mellitus tipo 2 como comorbilidad, fue mayor en aquellos que no desarrollaron IFI (6,2%).

Tabla 4-2. Características de la población estratificada por IFI

Variable	No IFI (%)	Si IFI (%)	P
N	241	23	
Edad (media [DE])*	35 [13.86]	38 [14.34]	0.311
Sexo*			
Masculino	115 (47.7)	12 (52.2)	0.849
ECOG			<0.001
0	82 (34.0)	4 (17.4)	
1	106 (44.0)	6 (26.1)	
2	48 (19.9)	9 (39.1)	
3	4 (1.7)	3 (13.0)	
4	1 (0.4)	1 (4.3)	
Diabetes = Sí	15 (6.2)	1 (4.3)	1.000
Esquema quimioterapia			0.288
CALGB-8811	10 (4.1)	0 (0.0)	
FRALLE-93	2 (0.8)	1 (4.3)	
GRAALL 2003	52 (21.6)	7 (30.4)	
GRAALL 2005	16 (6.6)	1 (4.3)	
GRAAPH-2005	1 (0.4)	0 (0.0)	
Hyper-CVAD	154 (63.9)	12 (52.2)	
RGRAALL 2005	6 (2.5)	2 (8.7)	
Fase quimioterapia			0.002
Consolidación	99 (41.1)	2 (8.7)	
Inducción	141 (58.5)	20 (87.0)	
Sin Dato	1 (0.4)	1 (4.3)	
Profilaxis antifúngica			
Si	90 (37.3)	6 (26.1)	0.398
CSF-G			
Si	228 (94.6)	20 (87.0)	0.312
D-index (media (DE))	4934 [3323.24]	10484 [4559.51]	<0.001
Duración neutropenia (media (DE))	12.15 [8.24]	24.74 [10.67]	<0.001
Duración neu profunda (media (DE))	7.03 [5.24]	16.26 [8.97]	<0.001
Catéter venoso central = Sí	79 (32.8)	18 (78.3)	<0.001

Sin dato: en los registros clínicos no se detalló la fase de quimioterapia.

**La edad y el sexo se distribuyeron de acuerdo al número de pacientes (n=156). Para las demás variables se tuvo en cuenta el número de ciclos (N=264).*

4.3 Características de los ciclos de quimioterapia

En total fueron administrados 264 ciclos de quimioterapia a los 156 pacientes incluidos. En la distribución de los pacientes por el número de ciclos, de acuerdo a la información presentada en la tabla 4-3, 53,85% de los pacientes recibieron sólo un ciclo de quimioterapia, 29,49% dos ciclos, 12,18% recibieron tres ciclos, 2,56% cuatro ciclos y 1,92% cinco ciclos de quimioterapia.

Tabla 4-3. Distribución en porcentaje de pacientes por número de ciclos de quimioterapia recibidos.

Número de ciclos	Número de pacientes	Porcentaje
1	84	53,85%
2	46	29,49%
3	19	12,18%
4	4	2,56%
5	3	1,92%
Total	156	100%

Al estratificar la población por IFI VS no IFI, como lo ilustra la tabla 4-2, Hyper-CVAD y GRAALL-2003 fueron los esquemas de quimioterapia, que se prescribieron en mayor frecuencia en ambos grupos, (63,9% vs 21,6%, respectivamente y en, los ciclos que desarrollaron IFI 52,5% y 30,4%, respectivamente; en 87% de los casos IFI se presentó durante la fase de inducción.

No hubo diferencia en la profilaxis antifúngica entre el grupo IFI y el grupo control, (90 ciclos (37,3%) vs 6 ciclos (26,1%), respectivamente, ($p= 0.398$). El uso de CSF-G fue similar en ambos brazos, en 228 de los ciclos No IFI (94,6%) y en 20 de los que desarrollaron IFI (87%) ($p= 0,312$).

4.4 Características de la neutropenia

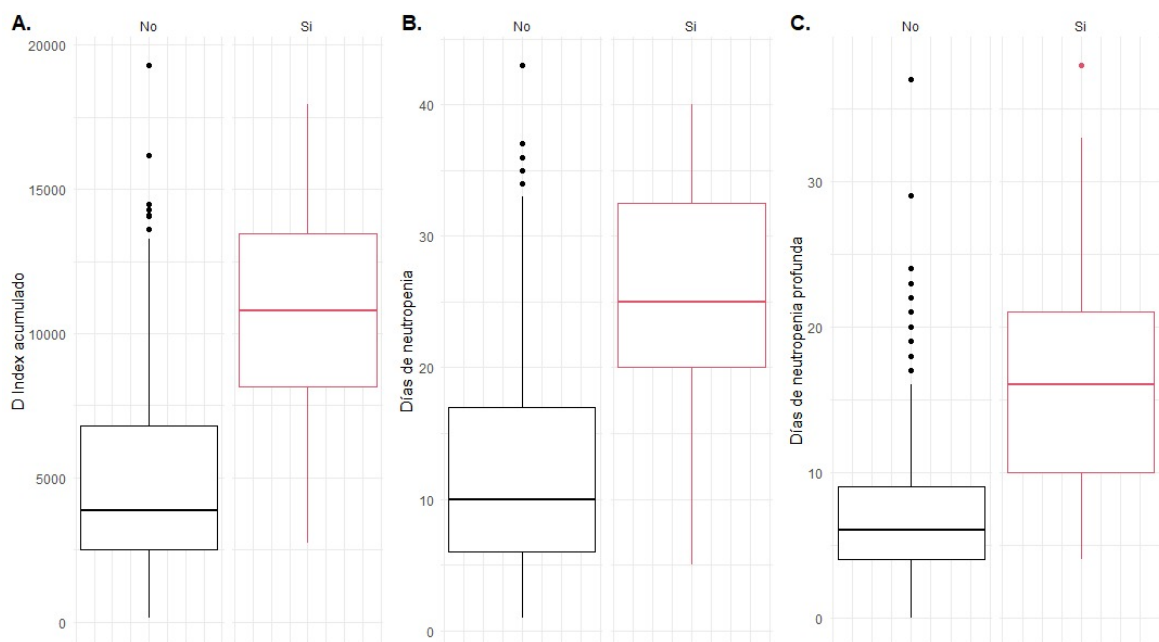
Fueron 156 pacientes incluidos, con 264 ciclos de quimioterapia administrados en los que se presentó neutropenia febril. El D-index en el grupo no IFI tuvo un promedio de 4934 (DE 3323,2) y en el grupo IFI fue de 10484 (DE 4559,5), con diferencia estadísticamente significativa. La neutropenia duró 12,15 días (DE 8,24) en el grupo no IFI versus 24,74 días (10,67) en el grupo IFI, ($p = <0,001$). Con respecto a la neutropenia profunda, los grupos IFI y No IFI tuvieron diferencia, con 7,03 días (DE 5,24) y 16,26 días (8,97), respectivamente. El uso de catéter central fue significativamente mayor en el grupo IFI, con 78,3% ($p=0,001$).

El D-index, la duración de la neutropenia y la duración de la neutropenia profunda se analizaron entre los casos y los controles, mediante el diagrama de caja presentado en la figura 4-2, encontrando la mediana para el del D-index (panel A) en los ciclos que no desarrollaron IFI, la mediana se ubicó en 3.852, con rango intercuartílico de 4.315; para la población que presentó IFI, la mediana es de 10.805, con rango intercuartílico de 5.308; cabe resaltar que el rango intercuartílico no se sobrepone entre los grupos. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (prueba U Mann-Whitney, p valor <0.0001).

La duración de la neutropenia (panel B), para los ciclos no IFI describe una mediana de 10 días, con rango intercuartílico de 11 días. Para el grupo IFI, la mediana fue 25 días, con rango intercuartílico de 12,5 días. La prueba de hipótesis, mediante U Mann-Whitney, tuvo diferencia con significancia estadística (p valor <0.0001). En la neutropenia profunda (panel C), la mediana de duración en días en el grupo de la población que no presentó IFI fue de 6 días, con rango intercuartílico de 5 días. En el grupo de los que desarrollaron IFI, la mediana fue 16 días, con rango intercuartílico de 11 días; para esta variable, la prueba de

hipótesis también tuvo diferencia estadísticamente significativa (U Mann-Whitney, p valor <0.0001).

Figura 4-2. Diagrama de caja con D-index (panel A), duración de la neutropenia (panel B), duración de la neutropenia profunda (panel C).



Fuente: elaboración propia

4.5 Características de las infecciones fúngicas invasoras

De los 264 ciclos de quimioterapia observados, en 23 de ellos se diagnosticó IFI, denominados casos y, 241 ciclos correspondieron a los controles. La tabla 4-4 expone las características de las infecciones fúngicas documentadas, 13 casos fueron clasificados como IFI definitiva (56,5%) y 10 casos (43,5%) correspondieron a IFI probable. Los microorganismos identificados correspondieron a *Aspergillus sp* (7,7%); *Geotrichum sp* (7,7%); *Candida albicans* (30,8%) y *Candida no albicans*, como *C. tropicalis*, *C.*

parapsilosis, *C. krusei* (53,8%). El torrente sanguíneo y el sistema respiratorio, fueron los órganos profundos más frecuentemente afectados, con 11 casos (47,8%) cada uno.

En 15 casos se determinaron niveles de galactomanano, con un valor promedio de 1,24 (DE 1,77). Se tomó biopsia de tejidos a 9 casos (39,1%) y en 4 casos (17,4%) se les realizó lavado broncoalveolar.

Tabla 4-4. Características de las infecciones fúngicas invasoras

Variable	Número	Porcentaje
N	23	
Tipo de IFI		
Probable	10	(43.5)
Definitiva	13	(56.5)
Catéter venoso central		
Si	18	(78.3)
Tipificación microbiológica		
Si	13	(56.5)
Germen aislado		
<i>Aspergillus sp</i>	1	(7.7)
<i>Candida albicans</i>	4	(30.8)
<i>Candida no albicans</i>	7	(53.8)
<i>Geotrichum sp</i>	1	(7.7)
Compromiso órganos profundos	23	(100.0)
Respiratorio	11	(47.8)
Piel	1	(4.3)
Torrente sanguíneo	11	(47.8)
Otro	1	(4.3)
Galactomanano		
Si	15	(65.2)
Valor GMN (media (DE))	1.24	(1.77)
Biopsia tejidos		
Si	9	(39.1)
Lavado broncoalveolar		
Si	4	(17.4)

Otro: *hepatoesplénica*; *Candida no albicans*: *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida auris*; GMN: galactomanano.

5. Capítulo 5. Construcción del modelo de asociación

Para evaluar la asociación entre diferentes variables de interés y el desarrollo de IFI, fueron incluidos los 156 pacientes, que recibieron 264 ciclos de quimioterapia. Teniendo en cuenta que un mismo paciente aportó más de una observación (ciclos de quimioterapia) y que las observaciones no se puede considerar independientes, se construyó un modelo de ecuaciones de estimación generalizada (GEE). Considerando que se presentaron 23 episodios de IFI (desenlace), se construyó un modelo incluyendo las variables edad (años), el D-index y neutropenia profunda (días), información expuesta en la tabla 5-1.

A cada ciclo se le asignó un número de tiempo (hasta 5 ciclos), la mayoría de ellos entre 1 y 3 tiempos. Para la formulación del modelo, el desenlace fue el desarrollo de IFI como variable dicótoma codificada como 0 no IFI y 1 IFI. Se utilizó una matriz de correlación intercambiable, con una función de enlace *logit*, se utilizaron mil repeticiones de *bootstrap* para realizar y verificar la estimación de los parámetros. Los resultados de los Odds Ratio de cada variable, se presentan en la tabla 5-1. Se rechazó la hipótesis nula de que todos los coeficientes son cero y el OR observado para la variable c-D-Index fue de 1,000215, siendo la única variable significativa, lo que motivó construir el modelo con sólo esta variable.

Por consiguiente, por tratarse de una variable continua, para obtener el OR se obtuvo el coeficiente del c-D-index generado por el modelo que fue de 0.0003039; posteriormente se multiplicó este coeficiente por el valor del D-índice de cada caso; y una vez obtenido este valor, se realizó su exponenciación. El resultado de exponenciar el coeficiente es el OR para ese valor específico, resultando el valor del OR para cada valor de c-D-index. El OR para la variable D-index en este modelo fue de 1.000304 (IC 95% 1.000178 a 1.00043) (p-Valor < 0.0001), como lo demuestra la tabla 5-2.

Tabla 5-1. Modelo GEE inicial.

Variable de grupo:		Parámetro de escala:	1
id			
Enlace:	<i>logit</i>	Número de observaciones =	264
Familia:	binomial	Número de grupos =	156
Correlación:	intercambiable	Observaciones por grupo:	
		Min =	1
		Med =	1,7
		Max =	5
		<i>Wald chi2</i> (3)	= 20,99
Prob > chi2	=	0,0001	
Replicaciones basadas en 156 clústeres en id)			

IFI	Odds Ratio (OR)	Bootstrap Error estándar	z	P > z	Basado en la normalidad (IC 95%)	
Edad	1.021692	.0179336	1.26	0.206	.9882437	1.056273
D-index	1.000215	.0001017	2.11	0.035	1.000015	1.000414
Duración neutropenia profunda	1.069285	.0623845	1.15	0.251	0.9537454	1.198821
Consolidado	.0044029	.0042842	-5.58	0.000	.0006539	.029648

Nota: _cons estima los OR basales (condicional sobre cero efectos aleatorios).

Nota: uno o más parámetros podrían no estar estimados en 2 replicaciones de bootstrap; el error estándar estimado incluye sólo replicaciones completas.

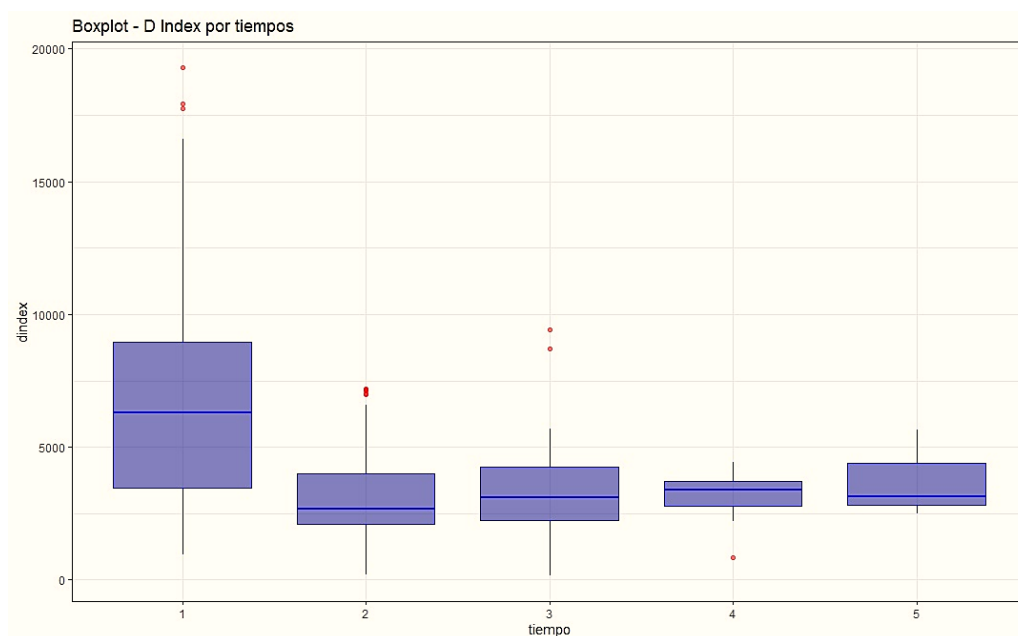
Tabla 5-2. Modelo GEE para el D-index

Variable de grupo:		Parámetro de escala:	1
id			
Enlace:	<i>logit</i>	Número de observaciones =	264
Familia:	binomial	Número de grupos =	156
Correlación:	intercambiable	Observaciones por grupo:	
		Min =	1
		Med =	1,7
		Max =	5
		<i>Wald chi2</i> (1)	= 22,44
Prob > chi2	=	0,0000	
Replicaciones basadas en 156 clústeres en id)			

IFI	Odds Ratio (OR)	Bootstrap Error estándar	Z	P > z	Basado en la normalidad (IC 95%)	
D-index	1.000304	.0000642	4.74	0.000	1.000178	1.00043
_cons	.0102394	.0064934	-7.22	0.000	.0029545	.035487

Nota: _cons estima los OR basales (condicional sobre cero efectos aleatorios).

Figura 5-1. Boxplot del D-index por tiempos.

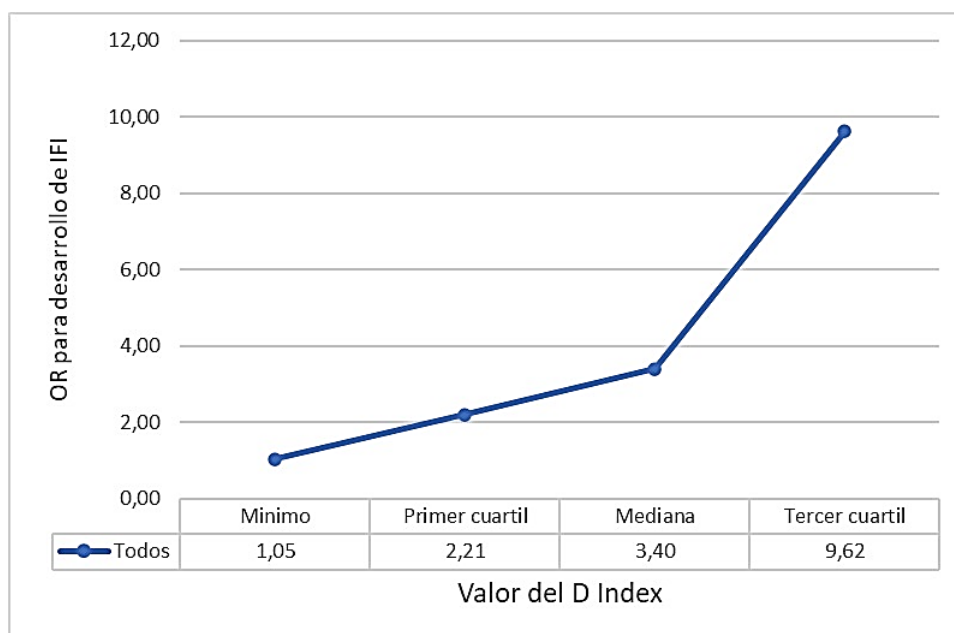


Fuente: elaboración propia.

En el diagrama de caja presentado en la figura 5-1, se graficó el D-index correspondiente para cada uno de los tiempos asignados, de acuerdo a los ciclos administrados. Con esta información se puede documentar que el D-index fue superior en el ciclo 1, correspondiente con la inducción de la remisión, siendo menor en las consolidaciones con distribución similar en cada uno de los ciclos que representan la fase de consolidación (tiempos 2, 3, 4 y 5).

A partir de los resultados obtenidos y al demostrar que, de las variables incluidas, sólo el D-index fue significativo, se determinó el OR para el desarrollo de IFI de acuerdo a valor de D-index, los resultados se presentan en la figura 5-2, con una mediana de 4.208 y rango intercuartílico de 4.840; documentando que la relación entre desarrollo de IFI y valor de D-índice no es lineal, con un ascenso más rápido por encima de la mediana.

Figura 5-2: Odds Ratio para desarrollo de IFI, de acuerdo a los valores de D-index.



6. Conclusiones y recomendaciones

La infección fúngica invasora continúa siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda y la neutropenia, es el factor de riesgo clave en el desarrollo de esta complicación. En la actualidad, el tratamiento se basa en la estrategia antifúngica empírica, guiada por diagnóstico presuntivo (6), requiriendo en muchas ocasiones toma seriadas de pruebas séricas y radiológicas para confirmar el diagnóstico, conllevando a retrasos en el manejo, además del sobreuso de antifúngicos, interacciones farmacológicas y selección de resistencia antimicrobiana, acarreando carga de enfermedad y costos adicionales al sistema de salud (4,8).

Este trabajo de investigación, propone un modelo alternativo basado en la herramienta D-index, índice que representa el impacto de la neutropenia, siendo un instrumento disponible a la cabecera del paciente, que implica bajo costo y oportunidad en la toma de decisiones. Los resultados aquí presentados confirman la asociación del D-index con la aparición de infección fúngica invasora, puesto que el Odds Ratio para el D-index en la población es $OR= 1.000304$ (IC 95% 1.000178 - 1.00043, $p < 0.0001$), lo que representa el cambio en el logaritmo del desenlace por la unidad de cambio en la covariable, que para este caso es D-index.

Ni otras covariables como la duración de la neutropenia, la duración de la neutropenia profunda, ni el uso de catéter central demostraron asociación en nuestra población.

6.1 Fortalezas y limitaciones del estudio

En nuestro conocimiento, este es el primer estudio que se plantea esta pregunta de investigación en Colombia, evaluando la asociación del D-index para infección fúngica invasora y, teniendo en cuenta que la leucemia linfoblástica aguda es la leucemia aguda con mayor prevalencia en nuestro país, este estudio permite extrapolar los resultados a los pacientes de nuestra práctica diaria.

Las limitaciones del estudio se enmarcan en su carácter retrospectivo, con el sesgo de información que esto conlleva, puesto que la información referente a la definición de casos, con respecto a aquellas IFI probables, están sujetas al criterio médico que las considera como tal.

6.2 Recomendaciones

Este trabajo representa el punto de partida de futuros estudios, de preferencia con corte prospectivo, que permitan plantear un modelo de predicción de IFI a partir de los resultados obtenidos en el modelo de asociación aquí planteado y, posteriormente en una cohorte de validación, demostrar el rendimiento de D-index como factor predictor para el desarrollo de IFI en pacientes con las leucemias agudas prevalentes en nuestro país.

6.3 Conflicto de intereses y financiación.

Los investigadores declaran no tener conflicto de intereses. Con respecto a la financiación para este proyecto, se contó con apoyo presupuestal por parte del Instituto Nacional de Cancerología, para el personal que aportó en la recolección de datos y la ejecución del trabajo.

A. Anexo 1: Formato de recolección de datos

I: IDENTIFICACION			
1. Numero de consecutivo: _____	2. RA: _____	3. Edad: ____	4. Sexo Masculino <input type="checkbox"/> Femenino <input type="checkbox"/>
5. Fecha de Ingreso DD/MM/AAAA.	6. Fecha de Egreso: DD/MM/AAAA.	7. ECOG 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/>	8. No de Ciclo: _____
9. Diabetes Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
II. PATOLÓGICAS			
10. Fecha de diagnóstico DD/MM/AAAA. No dato <input type="checkbox"/>			
11. Esquema de quimioterapia: 7 + 3 (I-LMA) <input type="checkbox"/> HIDAC (C-LMA) <input type="checkbox"/> IDA-FLAG (R-LMA) <input type="checkbox"/> CLAG-M (R-LMA) <input type="checkbox"/> HYPER-CVAD (I/C-LLA) <input type="checkbox"/> GRAALL-2003 (I/C-LLA) <input type="checkbox"/> GRAAPH-2005 (I/C-LLA) <input type="checkbox"/> ECOG-2993 (I/C-LLA) <input type="checkbox"/> RGRAALL-2005 (I/C-LLA) <input type="checkbox"/> PETHEMA-LLAHR (I/C-LLA) <input type="checkbox"/> PINDA-2009 (I/C-LLA) <input type="checkbox"/> UKALL-2003 (I/C-LLA) <input type="checkbox"/> BLINATUMOMAB (I/C-LLA) <input type="checkbox"/> Otro: <input type="checkbox"/> Cual: _____			
12. Fase de quimioterapia Inducción <input type="checkbox"/> Consolidación <input type="checkbox"/> No Dato <input type="checkbox"/>	13. Profilaxis antimicótica Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	14. Profilaxis con G-CSF Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
15. D index acumulado _____	16. Fecha de inicio de neutropenia DD/MM/AAAA. 17. Fecha fin de neutropenia DD/MM/AAAA.	18. Duración de la neutropenia 19. Fecha inicio de neutropenia profunda DD/MM/AAAA. 20. Fecha fin de la neutropenia profunda DD/MM/AAAA. 21. Duración de neutropenia profunda. _____	
III. RELACIONADAS CON INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA			
22. Desarrollo de infección fúngica invasoras 23. Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	23.1 Clasificación infección fúngica invasora Probable <input type="checkbox"/> Definitiva <input type="checkbox"/>	24. Catéter venoso central Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
25. Tipificación microbiológica Candida albicans <input type="checkbox"/> Candida no albicans <input type="checkbox"/> Histoplasma. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/> Cual: _____		26. Sistema orgánico afectado Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Tracto gastrointestinal <input type="checkbox"/> Sistema Respiratorio <input type="checkbox"/> Piel <input type="checkbox"/> Torrente sanguíneo <input type="checkbox"/> Cavidad oral <input type="checkbox"/> Otro: <input type="checkbox"/> Cual: _____	
RELACIONADAS CON EL CICLO DE QUIMIOTERAPIA			
27. Galactomanano Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> 24.1 Valor _____		28. Biopsia de tejidos Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
29. Lavado broncoalveolar: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
IV. DATOS DEL RECOLECTOR DE DATOS			
30. Iniciales de quien diligencia el formulario: _____			
31. Fecha del diligenciamiento: DD/MM/AAAA.			

Bibliografía

1. Shariati A, Moradabadi A, Chegini Z, Khoshbayan A, Didehdar M. An overview of the management of the most important invasive fungal infections in patients with blood malignancies. Vol. 13, *Infection and Drug Resistance*. Dove Medical Press Ltd.; 2020. p. 2329–54.
2. Antoniadou A, Giamarellou H. Fever of Unknown Origin in Febrile Leukopenia. Vol. 21, *Infectious Disease Clinics of North America*. 2007. p. 1055–90.
3. Hsu LY, Lee DG, Yeh SP, Bhurani D, Khanh BQ, Low CY, et al. Epidemiology of invasive fungal diseases among patients with haematological disorders in the Asia-Pacific: A prospective observational study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015 Jun 1;21(6):594.e7-594.e11.
4. Fernández-Cruz A, Lewis RE, Kontoyiannis DP. How long do we need to treat an invasive mold disease in hematology patients? factors influencing duration of therapy and future questions. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Aug 1;71(3):685–92.
5. Peter Donnelly J, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the european organization for research and treatment of cancer and the mycoses study group education and research consortium. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Sep 15;71(6):1367–76.
6. Stohs E, Zimmer A. An Approach to Suspected Invasive Fungal Infection in Patients with Hematologic Malignancy and HCT Recipients with Persistent Neutropenic Fever Despite Mold-Active Prophylaxis. Vol. 14, *Current Fungal Infection Reports*. Springer; 2020. p. 89–98.
7. Lien MY, Chou CH, Lin CC, Bai LY, Chiu CF, Yeh SP, et al. Epidemiology and risk factors for invasive fungal infections during induction chemotherapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia: A retrospective cohort study. *PLoS ONE*. 2018 Jun 1;13(6).
8. Nucci M, Anaissie E. How I Treat How we treat invasive fungal diseases in patients with acute leukemia: the importance of an individualized approach. 2014; 124(26):3858-69.

9. Xiao H, Tang Y, Cheng Q, Liu J, Li X. Risk prediction and prognosis of invasive fungal disease in hematological malignancies patients complicated with bloodstream infections. *Cancer Management and Research*. 2020;12:2167–75.
10. Pagano L, Busca A, Candoni A, Cattaneo C, Cesaro S, Fanci R, et al. Risk stratification for invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: SEIFEM recommendations. Vol. 31, *Blood Reviews*. Churchill Livingstone; 2017. p. 17–29.
11. Kubo H, Imataki O, Kubo YH, Uemura M, Kadowaki N. c-D-index is a risk factor for prolonged febrile neutropenia during chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia. *International Journal of Clinical Oncology*. 2019 May 15;24(5):590–5.
12. Portugal RD, Garnica M, Nucci M. Index to predict invasive mold infection in high-risk neutropenic patients based on the area over the neutrophil curve. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 Aug 10;27(23):3849–54.
13. Yılmaz G, Coşkun B, Elhan A, Azap A, Akan H. D-index: Febril nötropenik hastalarda invazif mantar enfeksiyonlarının tanımlanmasında yeni bir skorum sistemi. *Turkish Journal of Hematology*. 2016;33(2):102–6.
14. Instituto Nacional de Cancerología – ESE. Anuario estadístico 2017. Volumen 15.
15. Bajpai VK, Khan I, Shukla S, Kumar P, Rather IA, Park YH, et al. Invasive Fungal Infections and Their Epidemiology: Measures in the Clinical Scenario. Vol. 24, *Biotechnology and Bioprocess Engineering*. Korean Society for Biotechnology and Bioengineering; 2019. p. 436–44.
16. Ko BS, Chen WT, Kung HC, Wu UI, Tang JL, Yao M, et al. 2016 guideline strategies for the use of antifungal agents in patients with hematological malignancies or hematopoietic stem cell transplantation recipients in Taiwan. Vol. 51, *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. Elsevier Ltd; 2018. p. 287–301.
17. Camplesi Junior M, Silva HM, Arantes AM, Costa CR, Ataide FS, Silva TC, et al. Invasive fungal infection in patients with hematologic disorders in a Brazilian tertiary care hospital. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2017;50(1):80–5.
18. Lee SY, Yeo CL, Lee WH, Kwa AL, Koh LP, Hsu LY. Prevalence of invasive fungal disease in hematological patients at a tertiary university hospital in Singapore. *BMC Research Notes*. 2011;4.

-
19. Vusirikala M, Supportive care in hematologic malignancies. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 2009;1747–90.
 20. Cooper B, Dubberke ER, Morris Engemann A, Freifeld AG, Greene JN, Ito JI, et al. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(7):882-913.
 21. Douglas AP, Slavin MA. Risk factors and prophylaxis against invasive fungal disease for haematology and stem cell transplant recipients: an evolving field. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016;14(12):1165-1177.
 22. Nicolato A, Nouér SA, Garnica M, Portugal R, Maiolino A, Nucci M. Invasive fungal diseases in patients with acute lymphoid leukemia. *Leukemia and Lymphoma*. 2016;57(9):2084–9.
 23. Warnock DW. Fungal infections in neutropenia: current problems and chemotherapeutic control *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1998;41:95–105.
 24. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ, Bethesda M. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med*. 1966;64(2):328-40.
 25. Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, Strom BL, Lusk EJ, Cassileth PA. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med*. 1984 Mar;100(3):345-51.
 26. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer*. 2005 Mar 15;103(6):1103-13.
 27. Abers MS, Ghebremichael MS, Timmons AK, Warren HS, Poznansky MC, Vyas JM. A Critical Reappraisal of Prolonged Neutropenia as a Risk Factor for Invasive Pulmonary Aspergillosis. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3(1):ofw036.
 28. Natarajan SK, Narayan S, Liu Yin JA. Update on the Management of Febrile Neutropenia. *European Oncology & Haematology*, 2011;7(4):263-269
 29. Walsh TJ, Gamaletsou MN. Treatment of fungal disease in the setting of neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2013; 2013 (1): 423–427*.

30. Portugal RD, Garnica M, Nucci M. D-index and Prediction of Infection. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 1608.
31. Garnica M, Sinhorelo A, Madeira L, Portugal R, Nucci M. Diagnostic-driven antifungal therapy in neutropenic patients using the D-index and serial serum galactomannan testing. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2016;20(4):354–9.
32. Kanda Y, Kimura SI, Iino M, Fukuda T, Sakaida E, Oyake T, et al. D-Index-Guided Early Antifungal Therapy Versus Empiric Antifungal Therapy for Persistent Febrile Neutropenia: A Randomized Controlled Noninferiority Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(8):815-822.
33. Kimura S ichi, Kanda Y, Iino M, Fukuda T, Sakaida E, Oyake T, et al. Efficacy and safety of micafungin in empiric and D-index-guided early antifungal therapy for febrile neutropenia; A subgroup analysis of the CEDMIC trial. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;100:292–7.
34. Kimura S ichi, Nakamura Y, Kawamura M, Takeshita J, Kawamura S, Yoshino N, et al. Impact of neutropenia evaluated in terms of the D-index on invasive fungal disease while on empiric or preemptive antifungal treatment strategy in the early phase after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2020 Dec;22(6):e13409.
35. Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models *Biometrika*. 1986; 73(1):13–22