

**Caracterización de los casos de infecciones pulmonares en pacientes hospitalizados con
patología hematológica maligna en el Hospital Universitario de Santander**

YEIMER STIVEN ORTIZ MARTÍNEZ

Trabajo de Grado para Optar al Título de Especialista en Medicina Interna

Director

Dr. JAVIER ENRIQUE FAJARDO RIVERO

Médico especialista en medicina interna y neumología

Asesor epidemiológico

Dra. TANIA MENDOZA HERRERA

Médico especialista en medicina interna, MSc en Epidemiología.

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Salud

Escuela de Medicina

Especialización en medicina interna

Bucaramanga

2022

Dedicatoria

A mi madre por enseñarme el valor de la perseverancia, por motivarme a salir de mi zona de confort y siempre luchar por mis sueños, su bendición a diario a lo largo de mi vida me protege y me motiva a ser mejor cada día.

Agradecimientos

Al doctor Javier Fajardo, quien es el director de este trabajo, por la confianza y el apoyo desde el primer momento de la concepción del estudio.

A la doctora Tania Mendoza, por su valiosa asesoría epidemiológica y motivación durante el desarrollo del proyecto.

A la doctora Claudia Figueroa, por su entrega incansable en el desarrollo del proyecto y sus subproductos en estos tres años de trabajo.

Al doctor Juan Carlos Urrego, por el apoyo en cada evento en el que participé representando al departamento con este trabajo.

A los docentes del departamento de medicina interna de la Universidad Industrial de Santander, de quienes he recibido las enseñanzas para ser un médico internista integral.

A Carlos Ruiz, Daniela Moreno, Yuderleys Macías, excelentes profesionales y auxiliares de investigación, por su trabajo y dedicación, parte fundamental del éxito de este proyecto.

A mi madre, mi padre, hermana y abuelos, quienes aportaron con su amor y motivación durante mi tiempo en la residencia lejos de casa.

Tabla de Contenido

	Pág.
Introducción	16
1. Pregunta de investigación	18
2. Hipótesis de trabajo.....	18
2.1. Hipótesis nula.....	18
2.2. Hipótesis alterna.....	18
3. Objetivos	19
3.1. Objetivo General	19
3.2. Objetivos Específicos.....	19
4. Justificación	20
5. Marco teórico	21
5.1. Epidemiología mundial de la patología hematológica maligna	21
5.2. Epidemiología nacional de la patología hematológica maligna	21
5.3. Etiología de las infecciones pulmonares en pacientes con neoplasia hematológica	23
5.4. Diagnóstico de las infecciones pulmonares en patología hematológica maligna	25
5.4.1. Broncoscopia en el paciente con neoplasia maligna hematológica	26
5.4.2. Utilidad de la tomografía de alta resolución de tórax en el diagnóstico de las infecciones pulmonares en inmunocomprometidos	27
5.5. Epidemiología de las infecciones pulmonares en el paciente con neoplasia maligna hematológica	28
6. Metodología	29
6.1. Diseño metodológico	29

6.1.1. Tipo de estudio.....	29
6.2.1. Tipo de muestreo.....	29
6.2.2 Población objeto.....	29
6.2.3. Lugar de estudio.....	30
6.2.4. Duración.....	30
6.2.5. Tamaño de la muestra	30
6.3. Criterios de elegibilidad.....	30
6.3.1. Criterios de inclusión	30
6.3.2. Criterios de exclusión	30
6.4. Variables	31
6.4.1. Variables independientes	31
6.4.2. Variables dependientes o desenlaces	32
6.5. Proceso de recolección de la información	32
6.6. Análisis estadístico.....	33
6.7. Fortalezas y debilidades del estudio	33
6.7.1. Fortalezas	33
6.7.2. Debilidades	34
6.8. Evaluación crítica del diseño	34
6.8.1. Sesgo de información.....	34
6.8.2. Confusión.....	34
7. Consideraciones éticas	34
7.1. Lineamientos internacionales.....	35
7.1.1. Declaración de Helsinki.....	35

7.1.2. Informe de Belmont	35
7.1.3. Principios de bioética	35
7.2. Lineamientos nacionales	36
7.2.1. Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República Colombia.....	36
7.3. Tratamiento de datos personales	36
7.3.1. Ley 1581 del 2012: Derecho fundamental del Habeas Data.....	36
8. Resultados esperados y potenciales beneficiarios.....	37
8.1. Relacionados con la generación de conocimiento	37
8.2. Conducentes al fortalecimiento y capacidad científica.....	37
8.3. Dirigidos a la apropiación social del conocimiento	38
8.4. Dirigidos al impacto económico	38
9. Resultados	39
9.1. Prevalencia de infección pulmonar, características sociodemográficas y comorbilidades....	40
9.2. Características clínicas	42
9.3. Prevalencia de infección pulmonar según tipo de patología hematológica maligna	43
9.4. Hallazgos tomográficos y aislamientos microbiológicos	44
9.5. Mortalidad y factores relacionados	47
9.6. Análisis bivariado	52
9.7. Análisis multivariado	54
10. Discusión.....	56
10.1. Prevalencia de infección pulmonar	57
10.2. Etiología y aislamientos microbiológicos	58
10.3. Características clínicas	61

10.4. Hallazgos imagenológicos	62
10.5. Mortalidad.....	62
10. Conclusiones	64
Referencias Bibliográficas	65
Apéndices.....	78

Lista de Tablas

	Pág.
Tabla 1 <i>Características sociodemográficas y comorbilidades de los pacientes incluidos</i>	41
Tabla 2 <i>Características clínicas de los pacientes incluidos</i>	42
Tabla 3 <i>Patologías hematológicas malignas más frecuentes y prevalencia de infección pulmonar por subgrupo</i>	43
Tabla 4 <i>Hallazgos tomográficos, tipos de infección pulmonar y aislamientos microbiológicos en la muestra</i>	44
Tabla 5 <i>Aislamientos microbiológicos más frecuentes en el estudio</i>	46
Tabla 6 <i>Variables demográficas, comorbilidades y hallazgos, según mortalidad</i>	47
Tabla 7 <i>Distribución de la etiología de la infección pulmonar según desenlace mortalidad</i>	50
Tabla 8 <i>Análisis bivariado de las variables asociadas significativamente con el desenlace de mortalidad intrahospitalaria</i>	53
Tabla 9 <i>Análisis multivariado de las variables asociadas significativamente con el desenlace de mortalidad intrahospitalaria</i>	54

Lista de Figuras

	Pág.
Figura 1 <i>Patógenos implicados en infecciones pulmonares en varios estados de compromiso inmunológico</i>	23
Figura 2 <i>Flujograma de selección de sujetos incluidos en el estudio</i>	39
Figura 3 <i>Gráfico de supervivencia de Kaplan-Meier de pacientes con patología hematológica maligna con infección pulmonar</i>	51
Figura 4 <i>Odds ratio plot de variables asociadas significativamente con el desenlace de mortalidad intrahospitalaria en el análisis multivariado</i>	55

Lista de Apéndices

	pág.
Apéndice A. Cronograma de trabajo	78
Apéndice B. Presupuesto y fuentes de financiación	79

Glosario

CMV: citomegalovirus.

DE: desviación estándar.

GLOBOCAN: observatorio global de cáncer.

IC: intervalo de confianza.

IFI: infección fúngica invasiva.

LBA: lavado broncoalveolar.

LDH: lactato deshidrogenasa.

OR: odds ratio.

PHM: patología hematológica maligna.

PCNR: proporción de casos nuevos reportados.

RIC: rango intercuartílico.

SGSSS: sistema general de seguridad social en salud.

TAC: tomografía axial computarizada.

TB: tuberculosis.

TACAR: tomografía computarizada de alta resolución.

UCI: unidad de cuidados intensivos.

Resumen

Título: Caracterización de los casos de infecciones pulmonares en pacientes hospitalizados con patología hematológica maligna en el Hospital Universitario de Santander*

Autor: Yeimer Stiven Ortiz Martínez**

Palabras Clave: infección pulmonar, patología hematológica maligna, leucemia, linfoma, neumonía.

Introducción

Las infecciones pulmonares son frecuentes en los pacientes con patología hematológica maligna (PHM) y son una importante causa de mortalidad en este grupo. El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de las enfermedades infecciosas pulmonares y describir las características de los pacientes con patología hematológica maligna atendidos en el Hospital Universitario de Santander, Colombia.

Métodos

Se realizó un estudio observacional analítico de corte transversal, retrospectivo de los pacientes con PHM e infección pulmonar hospitalizados en un hospital universitario de tercer nivel en Bucaramanga, Colombia, entre 2015 y 2020.

* Trabajo de Grado

** Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Especialización en medicina interna. Director: Javier Enrique Fajardo Rivero. Médico internista neumólogo.

Resultados

La prevalencia de infección pulmonar en el estudio fue de 31,16% (206/661). Se incluyeron 201 pacientes con PHM que cursaron con infección pulmonar, de los cuales el 58.2% fueron hombres con la mediana de edad fue de 57 años (RIC 45-68). El linfoma no Hodgkin con 28.36% fue la neoplasia maligna más frecuente, seguido de la leucemia mieloide aguda (19,40%). Se identificó un agente etiológico en el 47,26% de las infecciones pulmonares y los aislamientos microbiológicos más frecuentes fueron *Aspergillus spp.* (13.4%), *Pseudomonas aeruginosa* (12.37%) y *Mycobacterium tuberculosis* (10.31%). La mortalidad intrahospitalaria fue del 77,11%.

Conclusiones

La prevalencia de las infecciones pulmonares en pacientes con patología hematológica maligna en nuestro estudio fue del 31,16% con una alta mortalidad intrahospitalaria (77,11%) La neumonía por hongos, bacterias y la tuberculosis son las principales etiologías de los casos estudiados. La identificación temprana de factores de riesgo de mortalidad, profilaxis adecuada y tratamiento empírico podría mejorar los resultados de estos pacientes.

Abstract

Title: Characterization of cases of pulmonary infections in hospitalized patients with hematological malignancies at the Hospital Universitario de Santander*

Author(s): Yeimer Stiven Ortiz Martínez**

Keywords: pulmonary infections, hematological malignancies, leukemia, lymphoma, pneumonia.

Introduction

Pulmonary infections are common in patients with hematological malignancies (HM) and are an important cause of mortality in this group. This study aims to determine the prevalence of pulmonary infectious diseases and describe the characteristics of patients with HM treated at the University Hospital of Santander, Colombia.

Methods

A retrospective, cross-sectional analytical observational study of patients with HM and pulmonary infection hospitalized in a tertiary university hospital in Bucaramanga, Colombia, between 2015 and 2020 was performed.

Results

* Degree Work

** Faculty of Health. School of Medicine. Specialization in internal medicine. Director: Javier Enrique Fajardo Rivero. Internal medicine specialist and pulmonologist.

The prevalence of pulmonary infection in the study was 31.16% (206/661). 201 patients with HM who had pulmonary infection were included, of which 58.2% were men with a median age of 57 years (IQR 45-68). Non-Hodgkin's lymphoma with 28.36% was the most frequent malignant neoplasm, followed by acute myeloid leukemia (19.40%). An etiological agent was identified in 47.26% of pulmonary infections and the most frequent microbiological isolates were *Aspergillus spp.* (13.4%), *Pseudomonas aeruginosa* (12.37%) and *Mycobacterium tuberculosis* (10.31%). In-hospital mortality was 77.11%.

Conclusions

In our study, the prevalence of pulmonary infections in patients with HM was 31.16% with high in-hospital mortality (77.11%). Pneumonia caused by fungi, bacteria, and tuberculosis was the main etiologies of the cases studied. Early identification of risk factors for mortality, adequate prophylaxis, and empirical treatment could improve the results of these patients.

Introducción

Las complicaciones infecciosas son frecuentes en pacientes con neoplasias hematológicas. Se desarrollan no sólo por la inmunodeficiencia intrínseca a la enfermedad hematológica, sino también por los tratamientos utilizados que provocan inmunosupresión o aplasia (1). Alrededor del 50% de los pacientes con una neoplasia hematológica presentarán una infección pulmonar durante su manejo (2). Estos eventos conllevan una gran carga de morbilidad que requiere quimioterapia antiinfecciosa de amplio espectro. Son la causa directa de casi el 40% de las muertes en esta población (3).

El pronóstico se correlaciona con la forma en que se realiza el diagnóstico temprano, lo que significa que se requiere un acceso rápido a imágenes transversales: un factor clave en el tratamiento de los trastornos pulmonares es investigar la posibilidad de, por ejemplo, una infección por hongos (4). Se ha demostrado que la tomografía computarizada es superior a las imágenes de rayos X estándar para identificar la localización y diseminación de lesiones, así como para evaluar la etiología. Actualmente se recomienda la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax cuando existe la sospecha de una complicación torácica infecciosa en un paciente en oncología hematológica (5). El diagnóstico microbiológico basado en características de imagen es, por supuesto, solo un indicador que siempre tendrá menor sensibilidad y especificidad que el estándar de oro de las pruebas de microbiología. No obstante, el tipo y la duración de la inmunosupresión, cuando se combinan con ciertos hallazgos morfológicos específicos, pueden apuntar predominantemente a patógenos particulares y considerar estos factores juntos puede ayudar en el proceso de toma de decisiones. Los pulmones no suelen ser los únicos órganos afectados, y siempre se debe buscar una enfermedad infecciosa o no infecciosa asociada (6).

Resulta entonces de gran importancia la definición de perfiles epidemiológicos locales y regionales con el objeto de describir las etiologías más prevalentes en esta población y permitir realizar comparaciones en algunas variables que pueden diferir en relación con características sociales, económicas y clínicas.

El Hospital Universitario de Santander siendo un centro de referencia para el oriente colombiano, carece de estudios sobre la etiología de la infección pulmonar de los pacientes que cursan con patología hematológica maligna por lo cual se hace necesaria la presente investigación que busca caracterizar clínica y microbiológicamente este grupo particular de pacientes, aportando herramientas para la construcción de estrategias de tratamiento empírico eficaces y contextualizadas.

1. Pregunta de investigación

¿Cuál es la prevalencia de las infecciones pulmonares de pacientes hospitalizados con patología oncohematológica en el Hospital Universitario de Santander?

2. Hipótesis de trabajo

2.1. Hipótesis nula

La prevalencia de infecciones pulmonares en pacientes con patología hematológica maligna en nuestra población es mayor que la reportada en la población general.

2.2. Hipótesis alterna

La prevalencia de infecciones pulmonares en pacientes con patología hematológica maligna en nuestra población es menor que la reportada en la población general.

3. Objetivos

3.1. Objetivo General

Determinar la prevalencia de las enfermedades infecciosas pulmonares de los pacientes hospitalizados con patología oncohematológica en el Hospital Universitario de Santander durante el periodo de enero 2015 a diciembre 2020.

3.2. Objetivos Específicos

Describir las características sociodemográficas y clínicas de las infecciones pulmonares de los pacientes hospitalizados con neoplasias hematológicas.

Determinar las características imagenológicas de los pacientes con infección pulmonar.

Caracterizar los hallazgos microbiológicos de los pacientes oncohematológicos que cursaron con infección pulmonar en la institución de referencia.

Enumerar las causas más frecuentes de infección pulmonar en pacientes con diagnóstico de cáncer hematológico hospitalizados en un hospital de tercer nivel.

Determinar la tasa de mortalidad en pacientes con enfermedad pulmonar infecciosa y patología hematológica maligna.

4. Justificación

Las infecciones pulmonares son comunes en pacientes con tumores malignos hematológicos. Hasta 15 a 25% de los episodios de neutropenia febril pueden desarrollar infiltrados pulmonares y, a pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos, la mortalidad atribuible continúa siendo alta (7).

La sobrevivencia de los pacientes con patología hematológica maligna que desarrollan infecciones pulmonares puede mejorar en la medida que se identifique oportunamente la infección y se encuentre con mayor precisión el agente etiológico (8). En este propósito es fundamental el contar con imágenes diagnósticas sensibles (específicamente una tomografía axial computarizada de tórax temprana) y pruebas microbiológicas específicas, fácilmente asequibles y de rápida evaluación.

A pesar de la alta mortalidad atribuida a estas infecciones, en una búsqueda sistemática de la literatura, hasta el momento no existen estudios nacionales ni locales que caractericen el perfil de las infecciones pulmonares en pacientes con patología hematológica maligna, a pesar de ser una de las neoplasias más comunes en el ámbito hospitalario (9).

Se pretenden sentar las bases para resolver parcialmente la incertidumbre que existe a nivel regional sobre el perfil de infecciones pulmonares que afecta este grupo particular de pacientes, lo cual eventualmente puede tener un impacto en aspectos claves como morbilidad y mortalidad. Así mismo, se espera que con la caracterización etiológica se logre disminuir el uso inapropiado de antimicrobianos que deriva en aumento de costos por estancia hospitalaria, por toxicidad y por contribuir al incremento de resistencia.

5. Marco teórico

5.1. Epidemiología mundial de la patología hematológica maligna

La epidemiología a nivel mundial según el Observatorio Global de Cáncer (GLOBOCAN) estima una incidencia y mortalidad para 36 cánceres en 185 países, de los cuales el linfoma no Hodgkin representa 509,590 y 248,724 casos nuevos y muertes respectivamente; la leucemia representa 437,033 y 309,006 casos nuevos y muertes respectivamente; el mieloma múltiple representa 159,985 y 106,105 casos nuevos y muertes respectivamente; y el linfoma Hodgkin representa 79,990 y 26,167 casos nuevos y muertes respectivamente (10).

Para el 2020, en Estados Unidos, hubo un estimado de 60,530 nuevos casos de leucemia, 85,720 de linfomas y 32,270 de mieloma (11). Con una estimación de muertes de 20,910 casos de linfoma, 12,830 de mieloma y 23,100 de leucemia. Los tumores cerebrales y del sistema nervioso y la leucemia son la primera y la segunda causa principal de muerte por cáncer entre los hombres menores de 40 años y las mujeres menores de 20 años y la tasa de supervivencia relativa a 5 años para la leucemia mieloide crónica aumentó del 22% a mediados de la década de 1970 al 70% para los diagnosticados entre 2009 y 2015, y la mayoría de los pacientes tratados con inhibidores de la tirosina quinasa experimentan una esperanza de vida casi normal (12).

5.2. Epidemiología nacional de la patología hematológica maligna

A nivel nacional las estadísticas para 2018 según el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) informa que el linfoma no Hodgkin reportó 10,675 casos válidos, 1,378 casos nuevos y 734 muertes, teniendo una prevalencia nacional de 31,5 casos por cada 100.000 habitantes adultos. Específicamente en el departamento de Santander se reportó una prevalencia

cruda de 34, una prevalencia ajustada de 32,6, una proporción de casos nuevos reportados (PCNR) cruda de 6, una PCNR ajustada de 5,8, una mortalidad cruda de 2,2 y una mortalidad ajustada de 2 casos por cada 100.000 habitantes (13).

El linfoma Hodgkin representa 2.595 casos válidos, 270 casos nuevos y 114 muertes, teniendo una prevalencia nacional de 7,7 casos por cada 100.000 habitantes adultos; en el departamento de Santander una prevalencia cruda de 7,5, una prevalencia ajustada de 7,5, una PCNR cruda de 0,8, una PCNR ajustada de 0,8, una mortalidad cruda de 0,3 y una mortalidad ajustada de 0,3 (13).

La leucemia linfocítica aguda representa 1.101 casos totales, 158 casos nuevos y 142 muertes, teniendo una prevalencia nacional de 3,3 casos por cada 100.000 habitantes adultos; en el departamento de Santander una prevalencia cruda de 4,7, una prevalencia ajustada de 4,9, una PCNR cruda de 0,6, una PCNR ajustada de 0,6, una mortalidad cruda de 0,8 y una mortalidad ajustada de 0,8 (13).

La leucemia mieloide aguda representa 1.114 casos válidos, 213 casos nuevos y 198 muertes, teniendo una prevalencia nacional de 2,2 casos por cada 100.00 habitantes adultos; en el departamento de Santander una prevalencia cruda de 4,9, una prevalencia ajustada de 4,7, una PCNR cruda de 1,2, una PCNR ajustada de 1,2, una mortalidad cruda de 0,8 y una mortalidad ajustada de 0,8 (13).

Los demás subgrupos de neoplasias hematológicas como el mieloma múltiple y tumores malignos de células plasmáticas (38,8%), otras leucemias mieloides (30,9%), otras leucemias linfocíticas (18,7%), leucemia de células de tipo no especificado (3,5%), otras leucemias de tipo celular no especificado (2,6%), síndrome mielodisplásico (2,4%), mieloproliferativo crónico

(1,7%), enfermedades inmunoproliferativas malignas (0,8%) y leucemia monocítica (0,7%) aportan un total de 7.538 casos para el 2018 a nivel nacional (13).

5.3. Etiología de las infecciones pulmonares en pacientes con neoplasia hematológica

La infección pulmonar es la complicación más común y la causa principal de muerte en pacientes con neoplasia hematológica. Las infecciones pulmonares en este grupo de pacientes tienden a ocurrir después de la quimioterapia o durante la fase neutropénica poco después de trasplante. El mecanismo de inmunosupresión en pacientes con neoplasias hematológicas y el espectro de infecciones respiratorias están relacionados (14,15).

Hay 5 tipos principales de defectos inmunes que pueden ser congénitos o adquiridos: defectos en la inmunidad innata, defectos de inmunidad humoral o de anticuerpos (linfocitos B), defectos de inmunidad mediada por células (linfocitos T), defectos del sistema del complemento y defectos causados por esplenectomía (15–17). Muchos pacientes inmunocomprometidos tienen múltiples defectos inmunes debido a una combinación de enfermedad subyacente y terapia inmunosupresora utilizada para el tratamiento. Lo que complica aún más el cuadro clínico es que puede producirse una coinfección con más de un organismo (18). Los principales agentes etiológicos en cada defecto se resumen en la siguiente tabla:

Figura 1

Patógenos implicados en infecciones pulmonares en varios estados de compromiso inmunológico

Defecto	Bacterias	Hongos	Virus	Parásitos
Inmunidad innata (Fagocitos)	<i>Staphylococcus aureus.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa.</i> <i>Klebsiella pneumoniae.</i> <i>Escherichia coli.</i> <i>Streptococcus viridans.</i>	<i>Aspergillus</i> y <i>Candida spp.</i>	—	—
Inmunidad humoral (Células B)	<i>Streptococcus pneumoniae.</i> <i>S. aureus.</i> <i>Haemophilus influenzae.</i> <i>P. aeruginosa.</i>	—	—	—
Inmunidad celular (Células T)	<i>Legionella</i> <i>Nocardia spp.</i> <i>Mycobacteria spp.</i>	<i>Pneumocystis jiroveci.</i> <i>Cryptococcus neoformans.</i> <i>Histoplasma capsulatum.</i> <i>Coccidioides spp.</i> <i>Candida spp.</i>	Citomegalovirus , varicella-zoster, herpes simplex virus	<i>Toxoplasma gondii,</i> <i>Strongyloides stercoralis</i>
Esplenectomía	Bacterias encapsuladas <i>S. pneumoniae.</i> <i>S. aureus.</i> <i>H. influenzae.</i>	—	—	—
Uso de corticosteroides	<i>S. aureus,</i> <i>Legionella,</i> <i>Nocardia spp.,</i> <i>Mycobacterium spp.</i> <i>P. aeruginosa</i> y otras bacterias gram negativas.	<i>P. jiroveci.</i> <i>Aspergillus</i> y <i>Candida spp.</i> <i>C. neoformans.</i> <i>Coccidioides spp.</i> <i>H. capsulatum.</i>	Citomegalovirus , varicella-zoster, herpes simplex virus	<i>T. gondii.</i> <i>S. stercoralis.</i>
Neutropenia febril		<i>Aspergillus</i>		
Trasplantados	<i>Mycobacterium spp.</i>		CMV	

Nota. Esta figura muestra las etiologías de infecciones pulmonares según tipo de microorganismos en diferentes escenarios clínicos de déficit en la respuesta inmunológica. CMV: citomegalovirus.

Adaptado de: *Radiol Clin North Am* (15).

5.4. Diagnóstico de las infecciones pulmonares en patología hematológica maligna

El conocimiento del tipo de defecto inmunológico, el modo de presentación clínica y el tipo de patrón radiológico son elementos útiles para conocer la etiología de la infección el paciente inmunodeprimido (19). La realización de una elección sistemática, pero individualizada, conociendo la disponibilidad de las distintas técnicas diagnósticas de cada centro, nos puede hacer modificar la estrategia diagnóstica a seguir (20–23). La evaluación inicial para pacientes inmunocomprometidos con fiebre con o sin hallazgos pulmonares, como mínimo, debe incluir:

Evaluación rápida de los signos vitales, incluida la saturación de oxígeno.

Conteo sanguíneo completo con diferencial.

Electrolitos, nitrógeno ureico en sangre y creatinina.

Hemocultivos (mínimo de dos conjuntos, con al menos un conjunto periférico y un conjunto de cualquier catéter permanente).

Examen y cultivo de sedimento urinario.

Espito para tinción de gram, frotis de hongos y cultivos.

Imágenes de los pulmones (radiografía de tórax o, si es posible, tomografía computarizada de tórax) e imágenes de cualquier sitio sintomático (24).

Examen de la piel, buscando evidencia de infección metastásica (25).

Las muestras de esputo de rutina deben recogerse para cultivos y tinción siempre que sea posible (26). Las muestras de esputo inducidas son más útiles para diagnosticar infecciones micobacterianas y neumocistosis, y para la evaluación citológica. En muchos casos, se requiere broncoscopia con líquido broncoalveolar para obtener muestras adecuadas (27,28). Además de las pruebas microbiológicas de las muestras de esputo, los ensayos no basados en cultivos se pueden realizar en una variedad de otros tipos de muestras y se pueden usar como complementos de

técnicas basadas en cultivos, aunque los análisis negativos no pueden excluir definitivamente diagnósticos específicos:

Los hisopados nasofaríngeos y orofaríngeos pueden usarse para el diagnóstico de infecciones virales adquiridas en la comunidad debido a influenza, parainfluenza, adenovirus, metapneumovirus y virus sincitial respiratorio (7,29,30).

Las pruebas de antígeno urinario se pueden usar para diagnosticar infecciones por *Legionella pneumophila*, *H. capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* y *Streptococcus pneumoniae* (31).

Las técnicas de diagnóstico molecular que incluyen la amplificación de ácido nucleico y la secuenciación metagenómica imparcial se pueden aplicar a muestras de tejido y respiratorias para identificar patógenos no cultivables (32).

Las nuevas técnicas de diagnóstico molecular pueden ser aplicables al líquido broncoalveolar.

5.4.1. Broncoscopia en el paciente con neoplasia maligna hematológica

La inmunosupresión del proceso de la enfermedad, junto con los tratamientos estándar con quimioterapia, ha dado lugar a un alto riesgo de complicaciones pulmonares, tanto infecciosas como no infecciosas en esta población. Identificar el agente causal es primordial, debido a la tasa de mortalidad de alrededor del 70% en casos severos que requieren ventilación mecánica (33). Lo que complica es que se identifica un agente bacteriano causante en menos de la mitad de los casos, siendo *Streptococcus viridans*, *Enterobacteriaceae* y *Aspergillus*, los gérmenes más comunes entre las bacterias grampositivas, gramnegativas y hongos, respectivamente (34,35). La distribución de imágenes también juega un papel en el pronóstico, ya que los infiltrados difusos tienen se ha asociado con peor pronóstico que los infiltrados aislados (36).

5.4.2. Utilidad de la tomografía de alta resolución de tórax en el diagnóstico de las infecciones pulmonares en inmunocomprometidos

La radiografía de tórax es una herramienta ampliamente usada aunque tenga un falso negativo en el 10% de la población, mientras que la tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) es altamente sensitiva y específica (23), Heussel y colaboradores reportaron recientemente que con el uso de la TACAR se puede detectar la neumonía 5 días antes que con el uso de placa de tórax, los hallazgos frecuentes de infecciones pulmonares incluyen nódulos, apariencia de árbol en gemación, patrón en vidrio esmerilado, consolidación o una combinación de estos hallazgos (37,38).

Múltiples patrones que se pueden apreciar en la TACAR permiten realizar la diferenciación entre las infecciones pulmonares en los pacientes inmunocomprometidos (39), entre ellos existen los siguientes, el engrosamiento de la pared bronquial, opacidad en vidrio esmerilado, nódulos centrolobulillares y la consolidación son potentes indicadores de neumonía bacteriana; entre las neumonías bacterianas, las infecciones por *P. aeruginosa* y *S. aureus* tienden a mostrar un patrón de bronconeumonía, mientras que las infecciones por *S. pneumoniae* y *K. pneumoniae* muestran una neumonía lobular (40).

Los hallazgos de las neumonías producidas por *P. jirovecii* y por citomegalovirus por lo general son similares (41), pero se diferencian en que la neumocistosis se caracteriza por presentar un patrón de mosaico, ausencia de nódulos y una distribución apical, mientras que la neumonía por citomegalovirus se caracteriza por una demarcación mal definida del patrón en vidrio esmerilado, consolidación y nódulos con o sin signos de halo (42). En las neumonías fúngicas se encontró que en la infección por aspergilosis invasiva en pacientes inmunocomprometidos es frecuente encontrar nódulos con el signo del halo en la fase temprana y las lesiones cavitarias en

la fase tardía; mientras que en la neumonía por criptococosis es más común encontrar nódulos y cavitaciones (43); y los nódulos con distribución centrolobulillar o aleatoria son comunes en la candidiasis (44).

En la tuberculosis es más común encontrar nódulos, patrón de árbol en gemación, la consolidación y las cavidades en el lóbulo superior, pero en los pacientes inmunocomprometidos se observan hallazgos más atípicos como cavidades múltiples y distribución inferior o no segmentaria (45).

Todos los anteriores hallazgos encontrados en la TACAR hacen de ésta una herramienta de gran utilidad a la hora de realizar diagnósticos tanto oportunos como certeros en pacientes inmunocomprometidos, especialmente en comparación con la placa de tórax en donde no solo es necesario tener un profesional altamente entrenado para poder identificar los pequeños hallazgos que se encuentran en ésta y adicionalmente que debe de tener un amplio conocimiento de la clínica de las entidades infecciosas para poder hacer una correlación clínico-patológica con los hallazgos de la radiografía de tórax, por lo cual es mucho más sencillo y preciso el uso de la TACAR para el diagnóstico mostrando así su utilidad al momento de realizar un diagnóstico en pacientes inmunocomprometidos en donde como hemos mencionado anteriormente, los hallazgos suelen ser más atípicos y difíciles de diferenciar dependiendo del agente etiológico (39).

5.5. Epidemiología de las infecciones pulmonares en el paciente con neoplasia maligna hematológica

Los estudios epidemiológicos sobre prevalencia de infecciones pulmonares en nuestra población objeto (pacientes con neoplasia maligna hematológica) son escasos. En la búsqueda de la literatura, se encontraron datos internacionales, como los ofrecidos por Ewig y colaboradores,

que incluyó 89 pacientes con neoplasias hematológicas y complicaciones pulmonares tratados en un período de 10 años, las neoplasias subyacentes fueron predominantemente leucemia aguda y leucemia mieloide crónica (66/89, 74%). Cincuenta y dos de 89 (58%) pacientes fueron receptores de médula ósea. Se pudo obtener un diagnóstico etiológico en 61/89 (69%) de los casos. La etiología fue infecciosa en 37/89 (42%) y no infecciosa en 24/89 (27%) (46).

En América Latina, Fuentes y colaboradores, en Chile, realizaron una caracterización de las infecciones respiratorias en pacientes adultos con patología oncológica, reportando 187 episodios infecciosos en 146 pacientes oncológicos febriles, donde se encontró que las infecciones respiratorias representaban el 17,6%, el 33,3% de los episodios estaba asociado a cáncer hematológico (leucemia, linfoma, mieloma), entre ellas enfermedades más prevalentes fueron neumonía (86%), bronquitis (9%) y por último empiema (5%) (47).

6. Metodología

6.1. Diseño metodológico

6.1.1. Tipo de estudio

Estudio observacional analítico de corte transversal, retrospectivo.

6.2. Marco muestral

6.2.1. Tipo de muestreo

No probabilístico por conveniencia.

6.2.2 Población objeto

Pacientes mayores de 18 años hospitalizados en el Hospital Universitario de Santander de la ciudad de Bucaramanga, con el diagnóstico de patología hematológica maligna e infección

pulmonar que ingresaron en el durante el periodo de 1 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2020.

6.2.3. Lugar de estudio

Hospital Universitario de Santander.

Sede Principal, Carrera 33 # 28-126. Bucaramanga, Santander, Colombia.

6.2.4. Duración

1 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2020.

6.2.5. Tamaño de la muestra

Se tuvo en cuenta para el cálculo del tamaño de muestra el número de casos prevalentes reportada de patología hematológica maligna en el departamento de Santander por la Cuenta de Alto Costo del año 2020 que fue de 2500 casos. Tomando como referencia el estudio realizado por Fuentes, et al, (47) con una prevalencia del 17.6% de infecciones pulmonares en pacientes con patología hematológica maligna, se realizó un cálculo de tamaño utilizando para este propósito el software OpenEpi 3.01 (48), obteniendo un tamaño de muestra de 200 casos.

6.3. Criterios de elegibilidad

6.3.1. Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años hospitalizados con patología hematológica maligna (códigos CIE-10: IE10 C83-C85, C96; CIE-O- 91.0; CIE-O-3 C42 Y C773: C42 C77, C81.9 CIE-O-3: C42 C77, C920, C924, C925, CIE-0-3:42) que cursaron con infección pulmonar demostrada durante una hospitalización en el Hospital Universitario de Santander.

6.3.2. Criterios de exclusión

Pacientes menores de 18 años.

Pacientes con historia clínica incompleta.

Pacientes sin estudio tomográfico del tórax.

Pacientes en remisión completa de enfermedad hematológica con tratamiento finalizado.

Mujeres embarazadas.

Pacientes atendidos solo por consulta externa.

Pacientes con infección respiratoria aguda alta.

6.4. Variables

6.4.1. Variables independientes

Género

Edad

Escolaridad

Índice de masa corporal

Índice de comorbilidad de Charlson

Antecedente de falla cardiaca

Antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Antecedente de enfermedad renal crónica

Antecedente de diabetes mellitus

Tipo de patología hematológica maligna

Manifestaciones clínicas

Hallazgos imagenológicos

Hallazgos de laboratorio

Aislamientos microbiológicos

Días de estancia hospitalaria

6.4.2. Variables dependientes o desenlaces

Infección pulmonar

Ingreso a unidad de cuidados intensivos

Muerte

6.5. Proceso de recolección de la información

Una vez el equipo de investigación recibió el aval del Comité de Ética de la Universidad Industrial de Santander y del Hospital Universitario de Santander, se conformó un equipo auxiliar de apoyo que contó con la participación de 3 estudiantes que cursan los últimos semestres de medicina de la Universidad Industrial de Santander, a quienes se entrenó en la revisión de historias clínicas. Se realizó una búsqueda inicial de pacientes en los registros de egresos en la unidad de hematología del Hospital Universitario de Santander y adicionalmente, se filtraron los códigos diagnósticos correspondientes a patologías hematológicas malignas en el sistema de información de historias clínicas. Una vez identificado los pacientes, se estableció si era elegibles para el estudio de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

La recolección de la información de interés se realizó en un documento de Microsoft Office Excel, con cada una de las variables de interés y cada paciente se identificó con un número consecutivo seguido de su documento de identidad con el fin de optimizar la búsqueda individual de cada uno de los mismos.

6.6. Análisis estadístico

Los datos fueron digitalizados mediante formatos de Google Forms, en el caso de los cuestionarios, los cuales alimentaban la base de datos en Excel creada para el estudio. Manualmente se incluyó en la base de datos la información sobre desenlaces obtenida de las historias clínicas. A cada individuo se le asignó un código con el fin de proteger su identidad. El análisis estadístico se realizó utilizando el software STATA v.14.0 (StataCorp LP, College Station, TX). Los datos categóricos se dan como números y porcentajes, y los datos continuos se informan como media \pm desviación estándar (DE) (distribución normal) o mediana y rango intercuartílico (RIC) (distribución no normal). Se realizó un análisis univariado para explorar variables asociadas a mortalidad, se utilizó la prueba t de muestras independientes para variables con distribución normal y la prueba U de Mann-Whitney para variables con distribución no normal. El análisis univariante de las variables categóricas se realizó mediante la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Los factores que cumplieron con la significación estadística ($p < 0,05$) en el análisis univariado se incluyeron en el análisis multivariado y los resultados se expresaron como odds ratio (OR) y sus correspondientes intervalos de confianza del 95 por ciento (IC del 95 %).

6.7. Fortalezas y debilidades del estudio

6.7.1. Fortalezas

El estudio es el primero en caracterizar las infecciones pulmonares en pacientes con patología hematológica en la región y aportará información epidemiológica con implicaciones clínicas, diagnósticas y de prevención en esta población con alto riesgo de complicaciones.

Dentro de la literatura nacional publicada no existen datos que describan la prevalencia de infecciones pulmonares en pacientes con patología hematológica maligna.

El estudio incluye el análisis de todos los tipos de patología hematológica maligna, factores relacionados con mortalidad y variables clínicas, lo cual permitirá valorar el impacto de las infecciones pulmonares en los desenlaces en este tipo de pacientes.

6.7.2. Debilidades

Al ser un estudio de carácter retrospectivo tipo corte transversal es susceptible a sesgos de selección, asimismo a sesgos de información con relación a los errores de medición esperables que tienen que ver con el observador, los sistemas de medición y los sujetos del estudio.

6.8. Evaluación crítica del diseño

6.8.1. Sesgo de información

Teniendo en cuenta que los datos se tomaron de la historia clínica digital, la posibilidad de ausencia de información se trató de controlar con la revisión exhaustiva de los datos registrados en el sistema.

6.8.2. Confusión

Se intentó controlar con el cumplimiento de criterios de inclusión y exclusión, socialización y entrenamiento al equipo de investigación para evitar potenciales variables confusas que pudieran afectar la estimación de asociación.

7. Consideraciones éticas

El diseño para este estudio fue planteado en base a los lineamientos internacionales y nacionales de bioética con el fin de no vulnerar los derechos ni principios de investigación clínica de los participantes.

7.1. Lineamientos internacionales

7.1.1. Declaración de Helsinki

Se aplicaron los principios de la declaración de Helsinki y las guías locales de buena práctica clínica. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Científica de la Universidad Industrial de Santander y el Hospital Universitario de Santander.

Teniendo en cuenta el principio básico del respeto por el individuo, se mantendrá siempre el beneficio del paciente por encima de los fines de la investigación.

7.1.2. Informe de Belmont

Se tuvieron en cuenta los tres principios éticos fundamentales: respeto a las personas, mediante la confidencialidad de su información; beneficencia y justicia.

7.1.3. Principios de bioética

Justicia (se incluirán todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión), beneficencia (la población con patología hematológica maligna se beneficiará de los resultados obtenidos en el presente estudio), no maleficencia (ningún sujeto incluido en el estudio será sometido a riesgo) y Autonomía (los registros utilizados del sistema de información institucional “DINAMICA GERENCIAL” de historias clínicas del Hospital Universitario de Santander serán usados tal cual están plasmados).

7.2. Lineamientos nacionales

7.2.1. Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República Colombia

Según el artículo 11 clasifica esta investigación como “sin riesgo” al ser un estudio retrospectivo. En el artículo 16 de la esta resolución se expresa que los estudios sin riesgo pueden ejecutarse sin solicitar consentimiento expreso directo de los participantes.

7.3. Tratamiento de datos personales

7.3.1. Ley 1581 del 2012: Derecho fundamental del Habeas Data

Luego de la toma de datos, se registrará la información en un instrumento digital (cuestionario), y se llevará a doble base de datos. En la base de datos se codificarán cada uno de los participantes, garantizando absoluta confidencialidad, privacidad y anonimato, según la ley 1581 del 2012, Decreto 1377 de 2013 e igualmente se protegerán los datos personales, dando el cumplimiento a la resolución de Rectoría de la UIS 1227 del 2013. Las bases de datos permanecerán en un medio electrónico, bajo custodia de la Universidad industrial de Santander (Escuela de Medicina, Departamento de Medicina Interna), bajo las normas establecidas por el Ministerio de Salud de Colombia y consignadas en la Resolución 1995 de 1999; Los resultados serán presentados al Hospital Universitario de Santander y a la Universidad Industrial de Santander para análisis interno y posible determinación de refuerzos o implementación de medidas de intervención que controlen los factores de riesgo modificables en la atención oportuna de estos usuarios. La información obtenida se le realizará su debida custodia dentro del Departamento de Medicina Interna. La investigación solo se llevó a cabo cuando se obtuvo aprobación por parte de los Comités de Ética en Investigación de la Universidad Industrial de Santander (CEINCI) y del Hospital Universitario de Santander.

8. Resultados esperados y potenciales beneficiarios

8.1. Relacionados con la generación de conocimiento

Por medio del análisis de los datos recolectados en este estudio se logró conocer el perfil clínico y epidemiológico de las infecciones pulmonares en pacientes con patología hematológica maligna atendidos en el Hospital Universitario de Santander. Además, se encontraron los principales agentes etiológicos de las infecciones pulmonares y variables asociadas a mortalidad. Información sobre el tema no se ha documentado en la literatura científica nacional, además de existir poca información en el contexto latinoamericano. El estudio pretende además despertar el interés de los clínicos del área de la hematología, neumología e infectología para promover el manejo multidisciplinario y abordaje multidimensional de esta población con el fin de determinar estrategias conjuntas para disminuir la ocurrencia de estas complicaciones.

8.2. Conducentes al fortalecimiento y capacidad científica

El estudio pretende aportar información a la comunidad científica sobre el impacto de las infecciones pulmonares en pacientes con patología hematológica maligna en un país en vía de desarrollo como Colombia. Casi toda la información sobre el tema proviene de estudios en Norteamérica, con estándares de vida y modelos de atención en salud diferentes. Los resultados podrán generar bases para futuros proyectos de investigación en mirar de determinar el impacto de intervenciones que puedan modificar los desenlaces en esta población de pacientes en nuestro medio. De la misma manera, se fija el precedente para futuros seguimientos de pacientes con el fin de determinar a largo plazo las tendencias de dichos desenlaces.

8.3. Dirigidos a la apropiación social del conocimiento

Los resultados obtenidos del presente trabajo han sido difundidos en diversos escenarios de interés científico como: congresos internacionales, incluyendo el Congreso Panamericano de Infectología 2021 en República Dominicana, el congreso de la American Thoracic Society 2022 en San Francisco, USA y el congreso de la IDSA, IDWeek 2022 en Washington, USA. Los datos preliminares ya fueron publicados recientemente en 3 revistas indexadas internacionales: *Journal of Hospital Infection*, *International Journal of Mycobacteriology* and *New Microbes and New Infections*. La socialización de los resultados incluye la participación en los eventos médico-científicos de la misma Universidad Industrial de Santander. Los resultados serán socializados al personal médico del Hospital Universitario de Santander.

8.4. Dirigidos al impacto económico

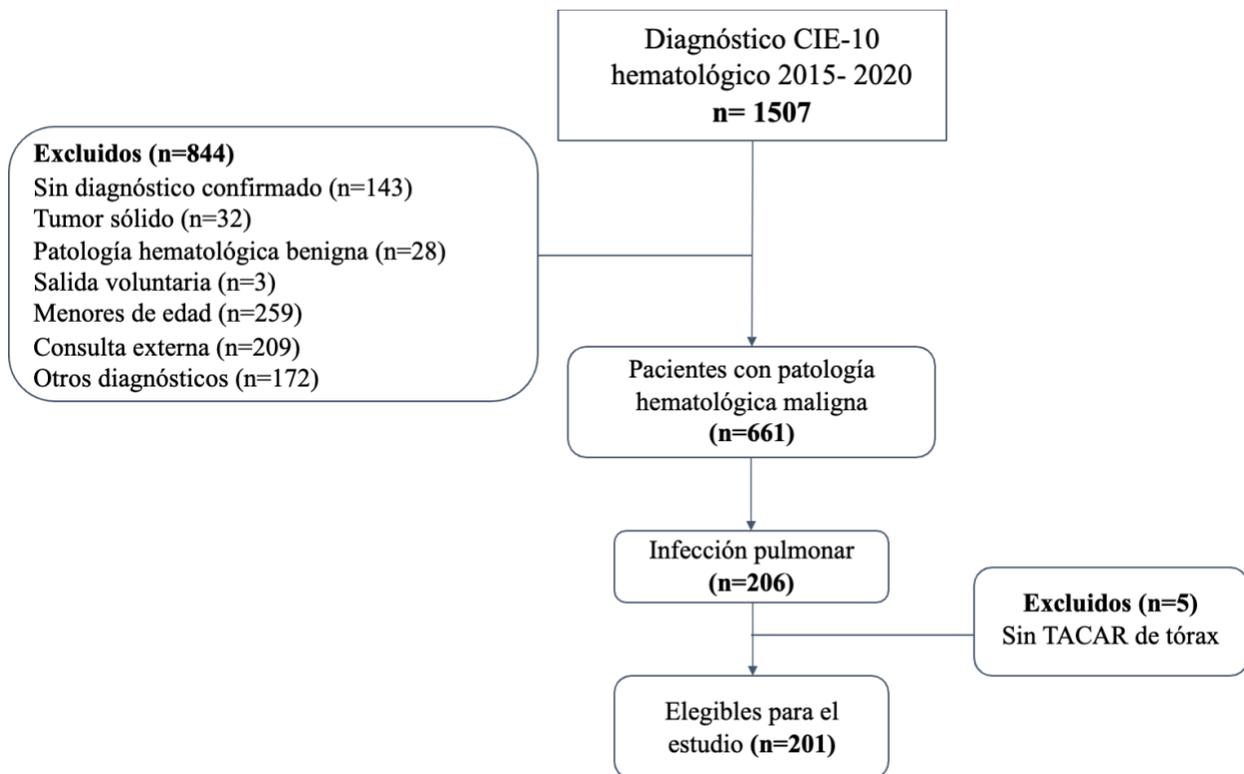
El reconocimiento del perfil de las infecciones pulmonares en pacientes con enfermedad hematológica maligna y su mayor riesgo de tener desenlaces clínicos adversos, permitirá sensibilizar al cuerpo médico de los centros hospitalarios para identificar sus pacientes en riesgo y establecer estrategias multidisciplinarias para la prevención de eventos adversos, tratamiento empírico eficaces y contextualizadas, así como la racionalización de estudios serológicos e imagenológicos, con el fin de reducir tiempos de estancia hospitalaria y costos en salud.

9. Resultados

Durante el periodo de recolección de datos fueron identificados 1507 pacientes con los códigos CIE-10 de interés relacionados con patología hematológica en el sistema de información de historias clínicas, registros de hematología y de broncoscopia, de los cuales 844 fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión, tales como diagnóstico confirmado hematológico o el criterio de edad. De los 661 pacientes con patología hematológica maligna confirmada, 206 cursaron con infecciones pulmonares diagnosticadas intrahospitalariamente durante el periodo de 2015 a 2020, se excluyeron 5 pacientes a los que no se le realizó TACAR de tórax. 201 pacientes se incluyeron en el análisis final. (Ver figura 2).

Figura 2

Flujograma de selección de sujetos incluidos en el estudio.



Nota. La figura representa el flujograma de selección de sujetos incluidos en el estudio.
Elaboración propia.

9.1. Prevalencia de infección pulmonar, características sociodemográficas y comorbilidades

La prevalencia de infección pulmonar en el estudio fue de 31,16%. El 58,2% (n=117) fueron hombres, la mediana de edad fue de 57 años (RIC 45-68) y la mayoría (78,1%) provenía de área urbana. El grado de escolaridad registrado con mayor frecuencia fue primaria completa (58,8%), seguido de analfabetismo (14,5%), bachillerato (10,9%) y profesional (5,9%). La mediana del índice de comorbilidad de Charlson fue de 4 (RIC 2-6) y del índice de masa corporal de 21 (19,5-24). Las comorbilidades más frecuentes fueron falla cardíaca en el 16,42% (n=33) y EPOC con 10,95% (n=22), seguido de enfermedad renal crónica y diabetes mellitus con el 7,46% y 8,96%, respectivamente. (Ver tabla 1).

Tabla 1

Características sociodemográficas y comorbilidades de los pacientes incluidos

Variable	Total (n=201)
Demográficas y comorbilidades	
Sexo masculino, n (%)	117 (58,21%)
Edad(años), mediana (RIC)	57 (45-68)
Índice de masa corporal, mediana (RIC)	21 (19,5-24)
Procedencia de zona urbana, n (%)	157 (78,1%)
Escolaridad, n (%)	
Primaria	113 (58,8%)
Analfabeta	28 (14,5%)
Bachillerato	21 (10,9%)
Profesional	12 (5,9%)
Sin dato	9 (4,4%)
Comorbilidades	
Índice de comorbilidad de Charlson, mediana (RIC)	4 (2-6)
Falla cardiaca, n (%)	33 (16,42%)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, n (%)	22 (10,95%)
Enfermedad renal crónica, n (%)	15 (7,46%)
Diabetes mellitus, n (%)	18 (8,96%)

9.2. Características clínicas

La fiebre fue el síntoma más frecuentemente encontrado como presentación de las infecciones pulmonares, con una proporción del 93% (n=187), seguido de: disnea (79,1%), desaturación (77,6%), tos (75,6%), desorientación y/o alteración de conciencia (35,8%), expectoración purulenta (30,3%), dolor de tórax (24,3%), hemoptisis (11,9%) y manifestaciones cutáneas (8,4%). (Ver tabla 2).

Tabla 2

Características clínicas de los pacientes incluidos

Variable	Total (n=201)
Características clínicas, n (%)	
Fiebre	187 (93%)
Disnea	159 (79,1%)
Desaturación	156 (77,6%)
Tos	152 (75,6%)
Desorientación	72 (35,8%)
Expectoración purulenta	61 (30,3%)
Dolor torácico	49 (24,3%)
Hemoptisis	24 (11,9%)
Manifestaciones en piel	17 (8,4%)

9.3. Prevalencia de infección pulmonar según tipo de patología hematológica maligna

Del total de la muestra (n=201), las patología hematológicas malignas más frecuentes fueron el Linfoma no Hodgkin con 28,36%, leucemia mieloide aguda en 19.4%, leucemia linfoide aguda 15,92% y mieloma múltiple en 10,45%, mientras que la prevalencia de infección pulmonar durante el periodo del estudio fue mayor para el grupo de leucemia mieloide aguda (n=44; 44%) y leucemia linfoide crónica (n=14; 43,75%), seguido de leucemia linfoide aguda (n=33; 32,67%), mieloma múltiple (n=22; 32,35%) y síndrome mielodisplásico (n=12; 31,43%). (Ver tabla 3).

Tabla 3

Patologías hematológicas malignas más frecuentes y prevalencia de infección pulmonar por subgrupo

Variable	Casos de infección pulmonar (n=201)	Total de pacientes (n=661)	Prevalencia de infección pulmonar en el periodo
	n (%)	n (%)	
Patología hemato oncológica			
Linfoma no Hodgkin	57 (28,36%)	203 (30,71%)	28,08%
Linfoma Hodgkin	10 (4,98%)	54 (8,17%)	18,52%
Leucemia mieloide aguda	39 (19,40%)	100 (15,13%)	39%
Leucemia linfoide aguda	32 (15,92%)	101 (15,28%)	31,68%
Leucemia mieloide crónica	9 (4,48%)	59 (8,93%)	15,25%
Leucemia linfocítica crónica	15 (7,46%)	32 (4,84%)	46,88%

Mieloma múltiple	21 (10,45%)	68 (10,29%)	30,88%
Síndrome mielodisplásico	12 (5,97%)	35 (5,3%)	34,29%

9.4. Hallazgos tomográficos y aislamientos microbiológicos

Los patrones tomográficos predominantes fueron la consolidación en tórax (48,98%) y el derrame pleural (38,27%), mientras que el vidrio esmerilado (19,39%) y el signo del halo (10,71%) se encontraron en menor proporción. Con respecto a los hallazgos microbiológicos, en más de la mitad de los casos no se pudo aislar un microorganismo (n=106; 52,7%) y de los aislamientos, lo más frecuente fueron las infecciones bacterianas (18,91%), fúngicas (15,42%), tuberculosis (4,98%) y virales (3,98%). En 85 pacientes se obtuvieron resultados positivos para aislamientos microbiológicos y las muestras que en mayor proporción dieron positivo fueron el cultivo de lavado broncoalveolar (30,6%), cultivo de secreción bronquial (16,4%) y cultivo de esputo (16,4%). (Ver tabla 4)

Tabla 4

Hallazgos tomográficos, tipos de infección pulmonar y aislamientos microbiológicos en la muestra

Variable	Total
Hallazgos tomográficos, n (%); Total n=196	
Consolidación	96 (48,98%)
Derrame pleural	75 (38,27%)
Vidrio esmerilado	38 (19,39%)

Signo del halo	21 (10,71%)
Tipo de infección pulmonar, n (%); Total n=201	
Sin aislamiento	106 (52,74%)
Infección bacteriana	38 (18,91%)
Infección fúngica	31 (15,42%)
Tuberculosis	10 (4,98%)
Infección viral	8 (3,98%)
Infección mixta	8 (3,98%)
Estudios microbiológicos y serológicos, n (%); Total n=85	
Cultivo de líquido broncoalveolar	26 (30,6%)
Cultivo de secreción bronquial	14 (16,4%)
Cultivo de esputo	14 (16,4%)
Hisopado nasofaríngeo	8 (9,4%)
Galactomanano positivo	8 (9,4%)
Baciloscopias en esputo	7 (8,2%)
Cultivo de biopsia	5 (5,8%)
Cultivo de líquido pleural	3 (3,5%)

En la tabla 5 se describen los diferentes microorganismos aislados y la proporción en la cual se encontraron en la muestra. El agente más frecuentemente hallado fue *Aspergillus spp.* con 13 casos, seguido de *Pseudomona aeruginosa* (n=12), *Mycobacterium tuberculosis* (n=10), *Klebsiella pneumoniae* (n=9) y SARS-CoV-2 (n= 8).

Tabla 5

Aislamientos microbiológicos más frecuentes en el estudio

Variable	Total (n=97)
Aislamientos microbiológicos, n (%)	
<i>Aspergillus spp.</i>	13 (13,4%)
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	12 (12,37%)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	10 (10,31%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9 (9,28%)
SARS-CoV-2	8 (8,25%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	7 (7,22%)
<i>Candida albicans</i>	5 (5,15%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	5 (5,15%)
<i>Candida tropicalis</i>	3 (3,09%)
<i>Candida spp.</i>	3 (3,09%)
<i>Candida krusei</i>	3 (3,09%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2 (2,06%)
<i>Penicillium spp.</i>	2 (2,06%)
<i>Trichosporon asahii</i>	2 (2,06%)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2 (2,06%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (2,06%)
<i>Mucor spp.</i>	2 (2,06%)

<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1 (1,03%)
<i>Pseudomona putida</i>	1 (1,03%)
<i>Candida glabrata</i>	1 (1,03%)
<i>Candida haemulonii</i>	1 (1,03%)
<i>Histoplasma capsulatum</i>	1 (1,03%)
<i>Zygomycetes spp.</i>	1 (1,03%)
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (1,03%)

9.5. Mortalidad y factores relacionados

155 de los 201 pacientes fallecieron durante la hospitalización, mostrando una tasa de mortalidad por infecciones pulmonares en pacientes con patología hematológica maligna atendidos en el Hospital Universitario de Santander, entre el año 2015 y 2020, de 234,49 por cada 1000 y letalidad del 77,11%. La tabla 6 muestra el análisis univariado con sus respectivos valores p, comparando las variables demográficas, comorbilidades, tratamiento, complicaciones y hallazgos de laboratorio entre los grupos de mortalidad y no mortalidad. Los pacientes sin desenlace fallecimiento mostraron mayor prevalencia de leucemia linfoide crónica y mayor proporción de estado de remisión de patología oncológica, mientras que el grupo de fallecidos evidenciaron menores niveles de albúmina y mayores niveles de lactato deshidrogenasa, con diferencias estadísticamente significativa. (Ver tabla 6).

Tabla 6

Variables demográficas, comorbilidades y hallazgos, según mortalidad

Variable	Fallecido (n=155; 77,11%)	No fallecido (n=46; 22,89%)	Valor p
Demográficas y comorbilidades			
Sexo masculino, n (%)	92 (59,35%)	25 (54,35%)	0,545
Edad (años), media ± DE	57,57 (16,52)	51,98 (18,63)	0,051
Índice de masa corporal, mediana (RIC)	21,6 (20-24)	21 (19-24,3)	0,809
Índice de comorbilidad de Charlson, mediana (RIC)	4 (3-7)	4 (2-5)	0,196
Falla cardíaca, n (%)	23 (14,84%)	10 (21,74%)	0,267
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, n (%)	17 (10,97%)	5 (10,87%)	0,985
Enfermedad renal crónica, n (%)	14 (9,03%)	1 (2,17%)	0,199
Diabetes mellitus, n (%)	14 (9,03%)	4 (8,7%)	1
Enfermedad de base, n (%)			
Linfoma no Hodgkin	46 (29,68%)	11 (23,91%)	0,446
Leucemia linfoide aguda	22 (14,19%)	10 (21,74%)	0,219
Leucemia mieloide aguda	29 (18,71%)	10 (21,74%)	0,648
Leucemia linfoide crónica	6 (3,87%)	9 (19,57%)	0,001
Mieloma múltiple	20 (12,9%)	1 (2,17%)	0,051
Síndrome mielodisplásico	12 (7,74%)	0	0,072
Estadio previo de la enfermedad, n (%)			

Diagnóstico de novo	71 (45,81%)	23 (50%)	0,617
Recaída	83 (53,55%)	18 (39,13%)	0,086
Remisión completa	1 (0,65%)	5 (10,87%)	0,003
Tratamiento y complicaciones			
Neutropenia febril, n (%)	82 (52,9%)	27 (58,7%)	0,489
Duración de neutropenia febril, mediana (RIC)	15 (6-27)	10 (4-19)	0,151
Ingreso a UCI, n (%)	45 (29,03%)	3 (6,52%)	0,001
Shock séptico, n (%)	101 (65,16%)	8 (17,39%)	<0,001
Uso de vasopresores, n (%)	84 (54,19%)	9 (19,57%)	<0,001
Ventilación mecánica invasiva, n (%)	64 (41,29%)	3 (6,52%)	<0,001
Tiempo de estancia hospitalaria, mediana (RIC)	35 (15-55)	35,5 (20-59)	0,556
Hallazgos de laboratorio			
Procalcitonina, mediana (RIC)	0.96 (0,43-4,54)	0.435 (0,19-1.08)	0,032
Deshidrogenasa láctica U/L, mediana (RIC)	427 (271-770)	221.5 (172-300)	<0,001
Creatinina mg/dl, mediana (RIC)	0.93 (0,67-1,5)	0.785 (0,67-0,91)	0,035
Proteínas séricas totales g/dL, media ± DE	6.03 (2,04)	6.28 (1,26)	0,477
Albumina sérica g/dl, media ± DE	2.85 (0,63)	3.42 (0,7)	<0,001
Lactato, mediana (RIC)	2.8 (1,7-4,95)	1.8 (1,1-2,7)	0,001

Bacteriemia, n (%)	73 (47,1%)	15 (32,61%)	0,082
Bacteriemia por productor de carbapenemasa, n (%)	32 (26,89%)	5 (15,15%)	0,164

Los pacientes no fallecidos presentaron en mayor proporción ausencia de aislamiento microbiológico como agente causal de la infección (63,04%) comparado con el grupo fallecido (49,68%). Además, el grupo con desenlace de mortalidad presentó mayor proporción de aislamiento bacteriano y fúngico; sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en estos resultados. (Ver tabla 7).

Tabla 7

Distribución de la etiología de la infección pulmonar según desenlace mortalidad

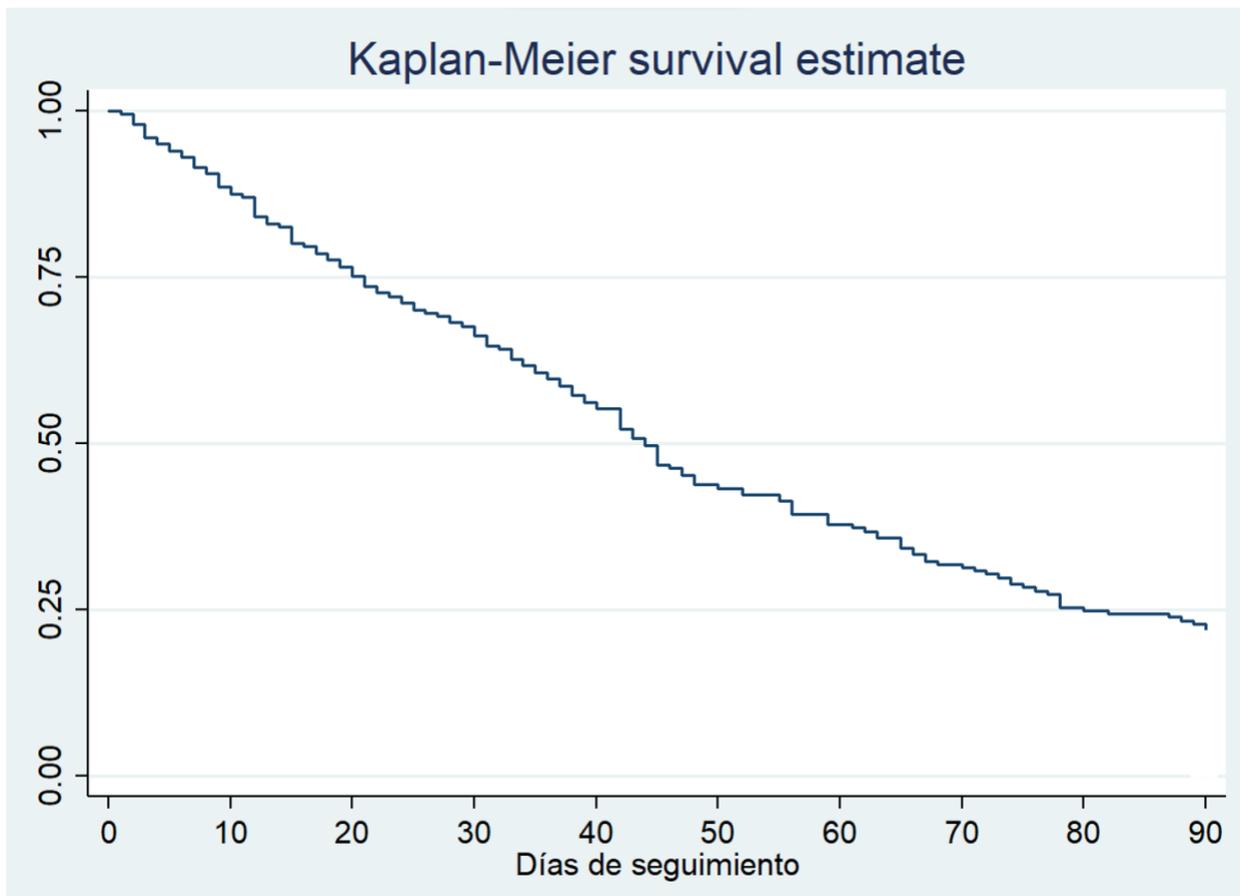
Variable	Fallecido (n=155; 77,11%)	No fallecido (n=46; 22,89%)	Valor p
Tipo de neumonía, n (%)			
Sin aislamiento	77 (49,68%)	29 (63,04%)	0,111
Infección bacteriana	32 (20,65%)	6 (13,04%)	0,248
Infección fúngica	26 (16,77%)	5 (10,87%)	0,330
Tuberculosis	7 (4,52%)	3 (6,52%)	0,699
Infección viral	6 (3,87%)	2 (4,35%)	1

Infección mixta	7 (4,52%)	1 (2,17%)	0,685
-----------------	-----------	-----------	-------

La mediana de estancia hospitalaria en la totalidad de la muestra fue de 35 días (RIC 17-56), sin diferencias significativas entre los grupos fallecidos y no fallecidos ($p=0,556$). La figura 3 muestra un gráfico de Kaplan-Meier de análisis de supervivencia, en el cual se evidencia que la proporción de sobrevida de la muestra durante un seguimiento de 90 días fue inferior del 25%, con una curva estable que evidencia un descenso lineal en la sobrevida respecto al tiempo en días. (Ver figura 3).

Figura 3

Gráfico de supervivencia de Kaplan-Meier de pacientes con patología hematológica maligna con infección pulmonar



Nota. Esta figura muestra el gráfico de estimación de supervivencia Kaplan-Meier de los pacientes con patología hematológica maligna e infección pulmonar a los 90 días de seguimiento.

9.6. Análisis bivariado

En el análisis bivariado, múltiples variables se encontraron asociadas con el desenlace de mortalidad intrahospitalaria, los niveles de deshidrogenasa láctica mayores a 300 U/L y los niveles séricos de albúmina menor a 2,5 g/dl presentaron mayor probabilidad de fallecimiento, con OR de 6,27 ($p < 0,001$) y 5,04 ($p = 0,010$), respectivamente. Por otra parte, la leucemia linfocítica crónica y el estado “en remisión” de la patología oncológica de base durante la infección, se relacionaron con

menor probabilidad de fallecer, comportándose como factores protectores con OR de 0,17 ($p=0,001$) y 0,05 ($p=0,008$), respectivamente. (Ver tabla 8).

Tabla 8

Análisis bivariado de las variables asociadas significativamente con el desenlace de mortalidad intrahospitalaria

Variable	Análisis bivariado		
	OR	Intervalo de confianza 95%	Valor p
Leucemia linfoide crónica	0,165	0,055-0,494	0,001
Estadio de remisión de patología oncológica	0,053	0,006-0,468	0,008
Deshidrogenasa láctica > 300 U/L	6,269	2,981-13,178	<0,001
Albúmina < 2,5 g/dl	5,042	1,474-17,248	0,010
Lactato sérico > 2	2,840	1,334-6,047	0,007
Ingreso a UCI	5,863	1,729-19,875	0,005
Shock séptico	8,884	3,870-20,393	<0,001
Uso de vasopresores	4,863	2,199-10,760	<0,001
Ventilación mecánica invasiva	10,08	2,996-33,916	<0,001

9.7. Análisis multivariado

El análisis multivariado, incluyendo todas las variables asociadas significativamente con el desenlace de mortalidad intrahospitalaria, evidencia que posterior al ajuste, la leucemia linfocítica crónica (OR 0,243; IC 95%: 0,062-0,947) y el estado de remisión de patología oncológica (OR 0,069; IC 95%: 0,007-0,710), se presentan como factores protectores, mientras que los niveles de albúmina sérica menores a 2,5 g/dl (OR 5,639; IC 95%: 2,488-12,778) y deshidrogenasa láctica mayores a 300 U/L (OR 6,806; IC 95%: 1,582-29,271) representan factores de riesgo de mortalidad, con valores *p* estadísticamente significativos. (Ver tabla 9).

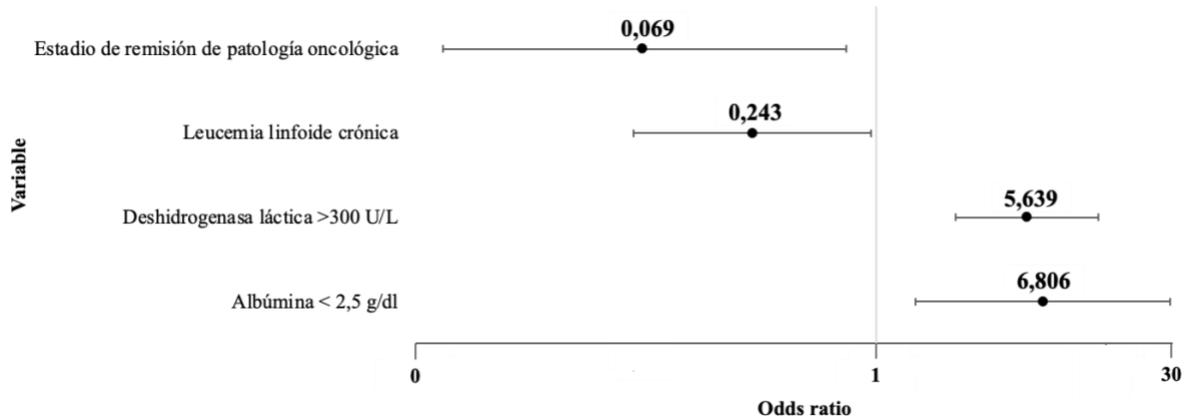
Tabla 9

Análisis multivariado de las variables asociadas significativamente con el desenlace de mortalidad intrahospitalaria

Variable	Análisis multivariado		
	OR	Intervalo de confianza 95%	Valor <i>p</i>
Leucemia linfocítica crónica	0,243	0,062-0,947	0,042
Estadio de remisión de patología oncológica	0,069	0,007-0,710	0,025
Deshidrogenasa láctica > 300 U/L	5,639	2,488-12,778	<0,001
Albúmina < 2,5 g/dl	6,806	1,582-29,271	0,010

Figura 4

Odds ratio plot de variables asociadas significativamente con el desenlace de mortalidad intrahospitalaria en el análisis multivariado



Nota. Esta figura muestra el gráfico odds ratio plot representando los resultados del análisis multivariado de las variables asociadas significativamente con el desenlace de mortalidad intrahospitalaria.

10. Discusión

La hematopoyesis es un proceso altamente regulado de división celular y maduración celular por el cual las células madre se diferencian en eritrocitos, megacariocitos y células inmunitarias de linaje mieloide, linfoide o monocítico. La disrupción de este proceso, debido a factores de riesgo intrínsecos o alteraciones epigenéticas, pueden detener la maduración de las células madre en diferentes etapas del proceso, dando lugar a la proliferación descontrolada de células en diferentes estadios, lo que se conoce como neoplasias hematolinfoides (49).

La carga de la patología hematológica maligna es heterogénea entre los diferentes grupos poblacionales, sin embargo, es uno de los grupos de neoplasias más prevalentes e incidentes (50). La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud produce estimaciones globales para todos los cánceres contenidos en la base de datos GLOBOCAN e informa que la leucemia fue el decimoquinto cáncer más comúnmente diagnosticado y la undécima causa principal de mortalidad por cáncer en todo el mundo en 2018, lo que representa 437.033 casos incidentes de cáncer y 309.006 muertes por cáncer. Se estima que el número total de casos de leucemia a nivel mundial aumentó en un 26 % entre 2005 y 2015, y el envejecimiento de la población representaron al menos el 3% de esta carga, de tal manera que se estima que durante las próximas décadas esta cifra continúe en aumento, asociado además a la mayor exposición cancerígena a radiación y químicos (51).

En EEUU, las muertes por leucemia, uno de los subtipos de neoplasias hematológicas representan el 4% de las muertes por cáncer entre hombres y mujeres (52). Durante las últimas décadas se ha avanzado a pasos acelerados en el desarrollo de nuevos tratamientos específicos para estas neoplasias, sin embargo, diversas complicaciones infecciosas acompañan estos avances con

un crecimiento equivalente. Esta mayor susceptibilidad se genera no sólo por la inmunodeficiencia intrínseca a la enfermedad hematológica, sino también por los tratamientos utilizados que provocan inmunosupresión o aplasia (1,53).

Las infecciones pueden representar hasta el 40% de las muertes en esta población y las infecciones pulmonares son quizás el órgano mayormente afectado (54). De acuerdo con la literatura, el 90% de los pacientes que fallecen por HM recibieron manejo para neumonía, mientras que se encuentra como hallazgo de autopsia hasta en el 50% de los casos; la tasa de letalidad por cada episodio puede ser hasta del 16% y genera una alta carga de costos de atención médica (55).

10.1. Prevalencia de infección pulmonar

En el presente estudio, la prevalencia de infecciones pulmonares en pacientes con HM atendidos en un Hospital de tercer nivel fue de 31,16%, con una incidencia de 62,32 casos por cada 1000 personas/año; la cual es superior a los reportes encontrados en la literatura alrededor del mundo. Schmedt et al, reportaron en 2019 una incidencia de neumonía 29,76 casos por cada 1.000 personas por año, con un riesgo de infecciones pulmonares 4,76 veces mayor que la incidencia en la población de cáncer en general (56). Mientras que, Certan, *et al.* (12), realizaron un estudio de cohorte entre 2016-2019 en 2 hospitales de los Países Bajos y reportaron un riesgo entre 5,4 y 55,3 veces mayor de neumonía entre pacientes hematooncológicos frente a los pacientes con otras enfermedades, acorde al subtipo de neoplasia y el estado del tratamiento. La incidencia general fue de 43,90 por cada 1000 personas-año en HM frente a 2,75 por cada 1.000 en la población hospitalaria general (57).

Parte de la mayor incidencia de infecciones pulmonares en nuestro estudio puede deberse a que la gran mayoría de los pacientes incluidos presentaban pobre control de su patología de base.

46,8% de los casos se presentaron en su primera hospitalización como debut de su enfermedad y 50,1% debido a recaídas de la enfermedad oncológica; ambos asociados con los periodos de mayor inmunosupresión y que se correlaciona con el porcentaje de pacientes que cursaron con neutropenia (54,22%). La incidencia elevada de infección también se han asociado con mayor prevalencia de factores inmunosupresores, como trasplantes de células madres; explicado por largos períodos de pancitopenia profunda y depleción de células de memoria existentes, dejando al receptor altamente susceptible a la proliferación microbiológica (57).

Los subtipos de neoplasias hematolinfoides presentan pronósticos distintos, en parte relacionado con la susceptibilidad a las infecciones. Las neoplasias hematolinfoides mayormente complicadas con infecciones pulmonares son las leucemias, en especial la leucemia mieloide aguda, seguido de la leucemia linfoblástica aguda y el mieloma múltiple (6). Los resultados indican que en nuestra muestra se encuentra un comportamiento similar: las leucemias presentaron las mayores prevalencias de neumonía (leucemia mieloide aguda (44%), leucemia linfocítica crónica (43,75%) y leucemia linfocítica aguda (32,67%), seguido por el mieloma múltiple (32,35%) y el síndrome mielodisplásico (3,43%). El mieloma múltiple se ha descrito como uno de los cánceres con mayor riesgo de infecciones, relacionado con anomalías de células B, células T, células dendríticas y células “natural killers”, además, a menudo presentan respuestas deficientes a las vacunas (58).

10.2. Etiología y aislamientos microbiológicos

No existen algoritmos diagnósticos ni terapéuticos que hayan sido validados ya que la epidemiología de la flora patógena puede variar de país a país, por regiones y por tipo de hospital (59). El mecanismo de inmunosupresión en pacientes con neoplasias hematológicas y el espectro

de infecciones respiratorias están relacionados (15); desde defectos en la inmunidad innata, defectos de inmunidad humoral o de anticuerpos (linfocitos B), de inmunidad mediada por células (linfocitos T), sistema del complemento y defectos causados por esplenectomía, algunos pacientes inmunocomprometidos tienen combinaciones de estos, e incluso presentan coinfecciones, lo que complica aún más el cuadro clínico (60).

En más de la mitad de los casos del presente estudio no se logró el aislamiento de un agente infeccioso definitivo, a pesar de realizarse múltiples pruebas microbiológicas. Certán, *et al.* en un estudio de neumonía adquirida en la comunidad en pacientes con HM, encontró que en 44 % de los casos no se logró aislar el agente definitivo; en relación con el uso de antibióticos empíricamente y al estudio diagnóstico incompleto en algunos casos. Similar a nuestro estudio, la etiología bacteriana predomina entre los casos confirmados y *S. pneumoniae* parece ser el identificado con más frecuencia en personas inmunodeprimidas (57).

Las infecciones por hongos, reportadas como infección fúngica invasiva (IFI), son una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunosuprimidos y de gran relevancia en pacientes con HM. Los factores predisponentes incluyen la prolongación de neutropenia y pacientes receptores de trasplantes de células hematopoyéticas. Los agentes mayormente descritos en la literatura incluyen *Aspergillus spp.*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Mucor spp.*, *Trichosporon spp.* y *Fusarium spp.* (44,61,62).

En el presente estudio, confirmamos una alta prevalencia de IFI en pacientes con HM (15.47%), pero aún mayor si se analiza aisladamente para el caso de las leucemias (27,17%) (30,43% en leucemias agudas y 17,39% en leucemias crónicas), con *Candida spp.* y *Aspergillus spp.*, siendo los microorganismos detectados con mayor frecuencia, lo que es comparable con informes previos de estudios realizados en países con recursos limitados (Tailandia, India, Irán y

Taiwán) (63–67). Esta alta prevalencia de IFI en la investigación actual puede atribuirse posiblemente a variables ambientales (humedad, actividades de construcción en las regiones circundantes) y la falta de salas filtradas por HEPA, así como a la falta de disponibilidad de profilaxis antimicótica efectiva para todos los pacientes.

Las investigaciones sobre IFI en neoplasias hematológicas en América Latina son pocas; sin embargo, un estudio realizado en Puerto Rico (68), que reportó datos de 50 pacientes con IFI y leucemia, encontró la *Candida spp.* como el organismo fúngico más común identificado, seguido de las especies *Fusarium* y *Aspergillus*, en contraste con nuestros hallazgos, donde encontramos *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Mucor spp.* y *Penicillium spp.*, como los microorganismos más prevalentes. A diferencia de nuestros hallazgos, los autores encontraron un mayor riesgo de IFI en aquellos que recibieron esteroides.

Por otra parte, hay una falta de estudios sobre la incidencia de tuberculosis (TB) entre pacientes con HM en muchos países de América Latina (69), a pesar de la alta prevalencia de TB en esta región. Comparando los datos de incidencia de TB en la población de Santander del Sistema de Vigilancia Epidemiológica (SIVIGILA), en nuestro estudio la incidencia estimada de TB varía por año desde 0,855 casos/100 pacientes hasta 3,125; mientras que en la población general varía desde 0,027 casos/100 personas hasta 0,029 casos/100 personas. La razón de tasas calculada indica que la TB fue 15,6 veces mayor en el período para aquellos pacientes con HM con respecto a la población general, variando desde 29,97 hasta 115,57 veces. En Taiwán, un estudio encontró que el 1,78% de sus pacientes con HM presentaban TB y el 1,2% de los pacientes con HM tenían infecciones por micobacterias no tuberculosas (70,71). Estudios en Latinoamérica reportan datos similares, un estudio en Perú reportó una serie de 76 casos de TB y cáncer, en el cual 14,5% correspondían a leucemia linfocítica (72).

Un tercio de los 85 aislamientos microbiológicos del estudio se obtuvieron mediante cultivo de lavado broncoalveolar (LBA). Desde hace décadas el LBA se ha perfilado como una herramienta de muy alto valor diagnóstico en pacientes con HM. Pagano, *et al.* (73) describieron una sensibilidad diagnóstica del 53,5% en la detección del agente infeccioso, con mejores resultados en la aspergilosis. Siendo especialmente útil cuando fallan los procedimientos microbiológicos de rutina, y también representa una buena alternativa a los procedimientos más invasivos. En nuestro caso . Sin embargo, el rendimiento puede verse afectado por numerosos factores, incluyendo el régimen antimicrobiano utilizado empíricamente y profilácticamente, así como las variaciones epidemiológicas geográficas y disponibilidad de métodos para la detección etiológica, incluyendo cultivos o técnicas basadas en reacción en cadena de la polimerasa (74).

10.3. Características clínicas

Los síntomas respiratorios son altamente prevalentes en pacientes con HM, representando un reto diagnóstico debido a las múltiples alternativas diagnósticas posibles. Hasta el 30 % de los pacientes que reciben quimioterapia por leucemia aguda, en especial aquellos con enfermedad pulmonar preexistente y los que fuman, pueden cursar con tos o disnea, sin presentar características de infección (75,76). Otras causas no infecciosas pueden incluir derrame pleural o infiltración pulmonar por la neoplasia subyacente, leucostasis pulmonar, neoplasias malignas secundarias, transformación agresiva (síndrome de Richter) u obstrucción bronquial (77).

La fiebre, en asociación con infiltrados radiológicos sugestivos de infección son los hallazgos clínicos que presentan mayor correlación con el diagnóstico de neumonía. Es común el inicio de manejos empíricos con solo la sospecha de neumonía; sin embargo, la respuesta clínica favorable puede ser tan baja como menos del 30% en casos de infiltrados pulmonares asociado a

neutropenia febril si se maneja solo con antibióticos y asciende hasta cerca de 80% si se cubren con antimicóticos sistémicos activos para mohos (78–80). Estas cifras respaldan los datos epidemiológicos respecto al mayor riesgo de agentes infecciosos oportunistas incluyendo los hongos, sin embargo, la clínica aún sigue siendo heterogénea y los aislamientos son difíciles de obtener, de modo que la sospecha diagnóstica es fundamental (81).

García, *et al.* (82) en un estudio de neumonía incidente en una cohorte de pacientes con leucemia que inician quimioterapia, reportaron que el síntoma principalmente encontrado es fiebre, en cerca del 90% acompañado de tos y disnea aunque un 30% pueden no presentar estos últimos. El dolor torácico clásicamente descrito de tipo pleurítico suele encontrarse en menor proporción. Proporciones similares fueron encontradas en nuestro estudio; además, se resalta la relevancia que ha cobrado recientemente la pulsioximetría como una herramienta sensible y disponible en cualquier servicio y que se encontró a modo de desaturaciones en el 78% de la muestra. La hemoptisis y manifestaciones cutáneas, mayormente reportadas en casos de infecciones severas e invasivas, incluyendo los hongos, se reportaron en muy bajas proporciones.

10.4. Mortalidad

El avance en los manejos específicos de las neoplasias hematolinfoide ha mejorado el pronóstico considerablemente en los últimos años, sin embargo, la insuficiencia respiratoria aguda (IRA) sigue siendo la principal causa de complicaciones y muerte, incluyendo la etiología infecciosa. Contejean. *et al.* (83) en un estudio de análisis de mortalidad por IRA de todas las causas, encontraron una mortalidad global en la UCI y mortalidad hospitalaria del 30,5 y el 42,2%, respectivamente; variando del 35% en pacientes con afectación pulmonar no infecciosa y del 40 y 55% para pacientes con etiologías infecciosas y oportunistas, respectivamente. *Aspergillus spp.*,

presentó la letalidad más alta (80%). De forma similar, Martínez (55), en un estudio mexicano, reportaron que el ingreso a UCI y el uso de ventilación mecánica se asociaron fuertemente al desenlace fatal y la letalidad global para casos de neumonía nosocomial en estos pacientes fue del 50%.

En nuestro estudio la letalidad fue del 77,11% y posterior al ajuste multivariado, los niveles de albúmina sérica menores a 2,5 g/dl y deshidrogenasa láctica mayores a 300 U/L representan factores de riesgo de mortalidad. Estos datos son similares a lo reportado previamente; la neumonía con o sin aislamiento microbiológico representa el principal factor de riesgo de mortalidad en estos pacientes; de hecho, estudios prospectivos indican que en ausencia de infección pulmonar la mortalidad es menor del 2% y asciende exponencialmente si se presenta fiebre e infiltrados pulmonares. Como consecuencia, en la mayoría de los estudios, esto representa aumento de los días en la unidad de cuidados intensivos, estancias hospitalarias más prolongadas y costos hasta 49% más altos (82). La albúmina, con cortes de resultado entre 2,5 y 3,5 g/dl, ha sido reportada como predictor de incidencia de neumonía y de complicaciones severas (82).

10. Conclusiones

La prevalencia de infección pulmonar de pacientes con patología hematológica maligna hospitalizados en el Hospital Universitario de Santander entre 2015 y 2020 fue de 31,16%. El dato es mayor que lo reportado en otros países de América Latina.

Se identificó un agente etiológico en el 47,26% de las infecciones pulmonares y los aislamientos microbiológicos más frecuentes fueron *Aspergillus spp.* (13.4%), *Pseudomonas aeruginosa* (12.37%) y *Mycobacterium tuberculosis* (10.31%).

Las infecciones fúngicas invasivas, las infecciones por bacterias gram negativas y la tuberculosis son importantes causas de infección pulmonar en esta población.

La mortalidad intrahospitalaria de los casos fue del 77,11%, mayor a la reportada en la literatura mundial, probablemente relacionado al estado de recaída de la enfermedad oncológica en la mayoría de los casos.

Referencias Bibliográficas

1. Franquet T. High-resolution computed tomography (HRCT) of lung infections in non-AIDS immunocompromised patients. *Eur Radiol* 2006;16(3):707–18.
2. Morrison VA. Infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukemia: pathogenesis, spectrum of infection, and approaches to prophylaxis. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9(5):365–70.
3. Bommart S, Bourdin A, Makinson A, Durand G, Micheau A, Monnin-Bares V, et al. Infectious chest complications in haematological malignancies. *Diagn Interv Imaging* 2013;94(2):193–201.
4. Hicheri Y, Toma A, Maury S, Pautas C, Mallek-Kaci H, Cordonnier C. Updated guidelines for managing fungal diseases in hematology patients. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8(9):1049–60.
5. Oh YW, Effmann EL, Godwin JD. Pulmonary infections in immunocompromised hosts: the importance of correlating the conventional radiologic appearance with the clinical setting. *Radiology* 2000;217(3):647–56.
6. Sanz MA, de la Cámara R, Jarque I, López J, Madero L, Ruiz I, et al. Update on pulmonary infections in patients with hematologic malignancies and hematopoietic stem cell recipients. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica* 2008;26:58–71.

7. Azoulay E, Russell L, Van de Louw A, Metaxa V, Bauer P, Povoia P, et al. Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients. *Intensive Care Med* 2020;46(2):298–314.
8. Van de Louw A, Mirouse A, Peyrony O, Lemiale V, Azoulay E. Bacterial Pneumonias in Immunocompromised Patients. *Semin Respir Crit Care Med* 2019;40(4):498–507.
9. Islam AS, Ara ZG, Bhuiyan GR, Khan AU, Khan MM. Clinicopathological Findings of Haematological Malignancies in Hospital Admitted Patients. *Mymensingh Med J MMJ* 2021;30(1):28–34.
10. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424.
11. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70(1):7–30.
12. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49.
13. Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia, 2018 | Cuenta de Alto Costo [Internet]. [citado el 6 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/publicaciones/situacion-del-cancer-en-la-poblacion-adulta-atendida-en-el-sgsss-de-colombia/>

14. Barry SM, Lipman MC, Johnson MA, Prentice HG. Respiratory infections in immunocompromised patients. *Curr Opin Pulm Med* 1999;5(3):168–73.
15. Ahuja J, Kanne JP. Thoracic infections in immunocompromised patients. *Radiol Clin North Am* 2014;52(1):121–36.
16. Epidemiology of pulmonary infections in immunocompromised patients - UpToDate [Internet]. [citado el 6 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-pulmonary-infections-in-immunocompromised-patients>
17. Vazquez Guillamet C, Hsu JL, Dhillon G, Vazquez Guillamet R. Pulmonary Infections in Immunocompromised Hosts: Clinical. *J Thorac Imaging* 2018;33(5):295–305.
18. Waite S, Jeudy J, White CS. Acute Lung Infections in Normal and Immunocompromised Hosts. *Radiol Clin North Am* 2006;44(2):295–315.
19. Staszewski H. Diffuse pulmonary infiltrates in immunocompromised patients. Reconciling theory and practice. *Postgrad Med* 1993;94(1):69–72, 75–8.
20. Approach to the immunocompromised patient with fever and pulmonary infiltrates - UpToDate [Internet]. [citado el 6 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-immunocompromised-patient-with-fever-and-pulmonary-infiltrates?topicRef=1402&source=see_link
21. Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2017;17(4):856–79.

22. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2002;34(7):909–17.
23. Rieger C, Herzog P, Eibel R, Fiegl M, Ostermann H. Pulmonary MRI--a new approach for the evaluation of febrile neutropenic patients with malignancies. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* 2008;16(6):599–606.
24. Kunihiro Y, Tanaka N, Kawano R, Yujiri T, Ueda K, Gondo T, et al. High-resolution CT findings of pulmonary infections in patients with hematologic malignancy: comparison between patients with or without hematopoietic stem cell transplantation. *Jpn J Radiol* 2022;40(8):791–9.
25. Li AW, Yin ES, Stahl M, Kim TK, Panse G, Zeidan AM, et al. The skin as a window to the blood: Cutaneous manifestations of myeloid malignancies. *Blood Rev* 2017;31(6):370–88.
26. Baden LR, Bensinger W, Angarone M, Casper C, Dubberke ER, Freifeld AG, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN* 2012;10(11):1412–45.
27. Ing MK, Williamson JP. Con: Bronchoscopy is essential for pulmonary infections in patients with haematological malignancies. *Breathe* 2020;16(4):200210.
28. Morton C, Puchalski J. The utility of bronchoscopy in immunocompromised patients: a review. *J Thorac Dis* 2019;11(12):5603–12.

29. Ljungman P, Gleaves CA, Meyers JD. Respiratory virus infection in immunocompromised patients. *Bone Marrow Transplant* 1989;4(1):35–40.
30. Hijano DR, Maron G, Hayden RT. Respiratory Viral Infections in Patients With Cancer or Undergoing Hematopoietic Cell Transplant. *Front Microbiol* 2018;9:3097.
31. Dettenkofer M, Wenzler-Röttele S, Babikir R, Bertz H, Ebner W, Meyer E, et al. Surveillance of nosocomial sepsis and pneumonia in patients with a bone marrow or peripheral blood stem cell transplant: a multicenter project. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2005;40(7):926–31.
32. Clancy CJ, Jaber RA, Leather HL, Wingard JR, Staley B, Wheat LJ, et al. Bronchoalveolar lavage galactomannan in diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis among solid-organ transplant recipients. *J Clin Microbiol* 2007;45(6):1759–65.
33. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, Pène F, Kouatchet A, Perez P, et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies. *Intensive Care Med* 2014;40(8):1106–14.
34. Danés C, González-Martín J, Pumarola T, Rañó A, Benito N, Torres A, et al. Pulmonary infiltrates in immunosuppressed patients: analysis of a diagnostic protocol. *J Clin Microbiol* 2002;40(6):2134–40.
35. Shorr AF, Susla GM, O’Grady NP. Pulmonary infiltrates in the non-HIV-infected immunocompromised patient: etiologies, diagnostic strategies, and outcomes. *Chest* 2004;125(1):260–71.

36. Batra H, Yarmus L. Indications and complications of rigid bronchoscopy. *Expert Rev Respir Med* 2018;12(6):509–20.
37. Heussel CP. Diagnostic Radiology in Hematological Patients with Febrile Neutropenia. En: Maschmeyer G, Rolston KVI, editores. *Infections in Hematology* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2015 [citado el 6 de noviembre de 2022]. p. 113–35. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-662-44000-1_7
38. Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, Cornely OA, Einsele H, Heinz W, et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients: Guidelines of the infectious diseases working party of the German Society of Haematology and Oncology. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2009;45(14):2462–72.
39. Kunihiro Y, Tanaka N, Kawano R, Yujiri T, Kubo M, Ueda K, et al. Differential diagnosis of pulmonary infections in immunocompromised patients using high-resolution computed tomography. *Eur Radiol* 2019;29(11):6089–99.
40. Kunihiro Y, Tanaka N, Kawano R, Matsumoto T, Kobayashi T, Yujiri T, et al. Differentiation of pulmonary complications with extensive ground-glass attenuation on high-resolution CT in immunocompromised patients. *Jpn J Radiol* 2021;39(9):868–76.
41. Lee S, Park Y, Kim SG, Ko EJ, Chung BH, Yang CW. The impact of cytomegalovirus infection on clinical severity and outcomes in kidney transplant recipients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Microbiol Immunol* 2020;64(5):356–65.

42. Georgiadou SP, Sipsas NV, Marom EM, Kontoyiannis DP. The diagnostic value of halo and reversed halo signs for invasive mold infections in compromised hosts. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2011;52(9):1144–55.
43. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, Stark P, Durand C, Lortholary O, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2007;44(3):373–9.
44. Ruhnke M, Böhme A, Buchheidt D, Cornely O, Donhuijsen K, Einsele H, et al. Diagnosis of invasive fungal infections in hematology and oncology—guidelines from the Infectious Diseases Working Party in Haematology and Oncology of the German Society for Haematology and Oncology (AGIHO). *Ann Oncol* 2012;23(4):823–33.
45. Cardinale L, Parlatano D, Boccuzzi F, Onoscuri M, Volpicelli G, Veltri A. The imaging spectrum of pulmonary tuberculosis. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. 2015;56(5):557–64.
46. Ewig S, Torres A, Riquelme R, El-Ebiary M, Rovira M, Carreras E, Raño A, Xaubet A. Pulmonary complications in patients with haematological malignancies treated at a respiratory ICU. *Eur Respir J* 1998 Jul;12(1):116-22.
47. Fuentes L G, Venegas G C, Ortega G M, Briceño V C, Dreyse D J, Rabagliati B R, et al. Caracterización de las infecciones respiratorias en pacientes adultos oncológicos. *Rev Chil Enfermedades Respir* 2014;30(2):75–80.
48. Pourhoseingholi MA, Vahedi M, Rahimzadeh M. Sample size calculation in medical studies. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2013;6(1):14–7.

49. Bispo JAB, Pinheiro PS, Kobetz EK. Epidemiology and Etiology of Leukemia and Lymphoma. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2020;10(6):a034819.
50. Huang J, Chan SC, Ngai CH, Lok V, Zhang L, Lucero-Prisno DE, et al. Disease Burden, Risk Factors, and Trends of Leukaemia: A Global Analysis. *Front Oncol* 2022;12:904292.
51. Xia C, Dong X, Li H, Cao M, Sun D, He S, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants. *Chin Med J (Engl)* 2022;135(5):584–90.
52. Chennamadhavuni A, Lyengar V, Shimanovsky A. Leukemia. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado el 7 de noviembre de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560490/>
53. Kopylov U, Afif W. Risk of infections with biological agents. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43(3):509–24.
54. Di Pasquale MF, Sotgiu G, Gramegna A, Radovanovic D, Terraneo S, Reyes LF, et al. Prevalence and Etiology of Community-acquired Pneumonia in Immunocompromised Patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2019;68(9):1482–93.
55. Martínez-Hernández L, Vilar-Compte D, Cornejo-Juárez P, Volkow-Fernández P. [Nosocomial pneumonia in patients with haematological malignancies]. *Gac Med Mex* 2016;152(4):465–72.
56. Schmedt N, Heuer OD, Häckl D, Sato R, Theilacker C. Burden of community-acquired pneumonia, predisposing factors and health-care related costs in patients with cancer. *BMC Health Serv Res* 2019;19(1):30.

57. Certan M, Garcia Garrido HM, Wong G, Heijmans J, Grobusch MP, Goorhuis A. Incidence and Predictors of Community-Acquired Pneumonia in Patients With Hematological Cancers Between 2016 and 2019. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2022;75(6):1046–53.
58. Garcia Garrido HM, Knol MJ, Heijmans J, van Sorge NM, Sanders EAM, Klümpen HJ, et al. Invasive pneumococcal disease among adults with hematological and solid organ malignancies: A population-based cohort study. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis* 2021;106:237–45.
59. Chen CS, Boeckh M, Seidel K, Clark JG, Kansu E, Madtes DK, et al. Incidence, risk factors, and mortality from pneumonia developing late after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;32(5):515–22.
60. Hardak E, Avivi I, Berkun L, Raz-Pasteur A, Lavi N, Geffen Y, et al. Polymicrobial pulmonary infection in patients with hematological malignancies: prevalence, co-pathogens, course and outcome. *Infection* 2016;44(4):491–7.
61. Little JS, Weiss ZF, Hammond SP. Invasive Fungal Infections and Targeted Therapies in Hematological Malignancies. *J Fungi Basel Switz* 2021;7(12):1058.
62. Fracchiolla NS, Sciumè M, Orofino N, Guidotti F, Grancini A, Cavalca F, et al. Epidemiology and treatment approaches in management of invasive fungal infections in hematological malignancies: Results from a single-centre study. *PloS One* 2019;14(5):e0216715.
63. Ekeng BE, Akaba K, Ide C, Oladele R. Opportunistic infections in patients with haematological malignancies in Nigeria. *J Clin Sci Res* 2022;11(3):175.

64. Mishra P, Agrawal N, Bhurani D, Agarwal NB. Invasive Fungal Infections in Patients with Acute Myeloid Leukemia Undergoing Intensive Chemotherapy. *Indian J Hematol Blood Transfus Off J Indian Soc Hematol Blood Transfus* 2020;36(1):64–70.
65. Nganthavee V, Phutthasakda W, Atipas K, Tanpong S, Pungprasert T, Dhirachaikulpanich D, et al. High incidence of invasive fungal infection during acute myeloid leukemia treatment in a resource-limited country: clinical risk factors and treatment outcomes. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* 2019;27(9):3613–22.
66. Sheikhabaei S, Mohammadi A, Sherkat R, Naeini AE, Yaran M, Najafi S. Invasive Fungal Infection in Febrile Patients with Hematologic Malignancies Undergoing Chemotherapy in Iran. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2019;19(3):302–7.
67. Chen CY, Sheng WH, Tien FM, Lee PC, Huang SY, Tang JL, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of pulmonary invasive fungal infection among adult patients with hematological malignancy in a medical centre in Taiwan, 2008-2013. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi* 2020;53(1):106–14.
68. de León-Borrás R, DelPilar-Morales E, Rivera-Pérez N, Pallens-Feliciano M, Tirado-Gómez M, González-Sepúlveda L, et al. Factors Associated to Invasive Fungal Infection in Hispanic Patients with Hematological Malignancies. *Boletín Asoc Medica P R* 2017;109(1):43–8.
69. Ortiz-Martínez Y. Assessing worldwide research productivity on tuberculosis over a 40-year period: A bibliometric analysis. *Indian J Tuberc* 2017;64(3):235–6.

70. Chen CY, Sheng WH, Cheng A, Tsay W, Huang SY, Tang JL, et al. Clinical characteristics and outcomes of Mycobacterium tuberculosis disease in adult patients with hematological malignancies. *BMC Infect Dis* 2011;11:324.
71. Chen CY, Sheng WH, Lai CC, Liao CH, Huang YT, Tsay W, et al. Mycobacterial infections in adult patients with hematological malignancy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* 2012;31(6):1059–66.
72. Cuéllar L, Castañeda CA, Rojas K, Flores C, Dolores-Cerna K, Castillo M, et al. [Clinical features and toxicity of tuberculosis treatment in patients with cancer]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2015;32(2):272–7.
73. Pagano L, Pagliari G, Basso A, Marra R, Sica S, Frigieri L, et al. The role of bronchoalveolar lavage in the microbiological diagnosis of pneumonia in patients with haematological malignancies. *Ann Med* 1997;29(6):535–40.
74. Choo R, Anantham D. Role of bronchoalveolar lavage in the management of immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. *Ann Transl Med* 2019;7(3):49.
75. Chaoui D, Legrand O, Roche N, Cornet M, Lefebvre A, Peffault de Latour R, et al. Incidence and prognostic value of respiratory events in acute leukemia. *Leukemia* 2004;18(4):670–5.
76. Maschmeyer G, Donnelly JP. How to manage lung infiltrates in adults suffering from haematological malignancies outside allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2016;173(2):179–89.

77. Mulabecirovic A, Gaulhofer P, Auner HW, Popper H, Krause R, Hesse C, et al. Pulmonary infiltrates in patients with haematologic malignancies: transbronchial lung biopsy increases the diagnostic yield with respect to neoplastic infiltrates and toxic pneumonitis. *Ann Hematol* 2004;83(7):420–2.
78. Schiel X, Link H, Maschmeyer G, Glass B, Cornely OA, Buchheidt D, et al. A prospective, randomized multicenter trial of the empirical addition of antifungal therapy for febrile neutropenic cancer patients: results of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy (PEG) Multicenter Trial II. *Infection* 2006;34(3):118–26.
79. Lindsay J, Teh BW, Micklethwaite K, Slavin M. Azole antifungals and new targeted therapies for hematological malignancy. *Curr Opin Infect Dis* 2019;32(6):538–45.
80. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, Rottinghaus ST, Bow EJ, Cornely OA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;162(2):81–9.
81. Multani A, Allard LS, Wangjam T, Sica RA, Epstein DJ, Rezvani AR, et al. Missed diagnosis and misdiagnosis of infectious diseases in hematopoietic cell transplant recipients: an autopsy study. *Blood Adv* 2019;3(22):3602–12.
82. Garcia JB, Lei X, Wierda W, Cortes JE, Dickey BF, Evans SE, et al. Pneumonia during remission induction chemotherapy in patients with acute leukemia. *Ann Am Thorac Soc* 2013;10(5):432–40.

83. Contejean A, Lemiale V, Resche-Rigon M, Mokart D, Pène F, Kouatchet A, et al. Increased mortality in hematological malignancy patients with acute respiratory failure from undetermined etiology: a Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire en Onco-Hématologique (Grrr-OH) study. *Ann Intensive Care* 2016;6(1):102.

Apéndices

Apéndice A. Cronograma de trabajo

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES												
Actividad	Feb Abr 20	May Jul 20	Ago Oct 20	Nov Ene 21	Feb Abr 21	May Jul 21	Ago Oct 21	Nov Ene 22	Feb Abr 22	May Jul 22	Ago Oct 22	Nov Ene 23
Elaboración del protocolo de investigación (Investigador principal)	█	█	█	█								
Presentación del protocolo (Investigador principal)				█								
Correcciones del protocolo según recomendaciones del CEINCI (Investigador principal, director, asesor epidemiológico)				█	█							
Realización de la prueba piloto (Investigador principal, director, auxiliares)				█	█							
Análisis de datos de prueba piloto (Investigador principal, director, asesor epidemiológico)				█	█							
Recolección de datos (Investigador principal, auxiliares)				█	█	█						
Tabulación de datos (digitadores)				█	█	█	█					
Análisis estadístico (asesor epidemiológico)					█	█	█	█				
Análisis de resultados (Investigador principal, director, asesor epidemiológico)							█	█				
Creación documento de resultados (Investigador principal, director, asesor epidemiológico)							█	█				
Publicación de resultados								█	█	█	█	█
Presentación en eventos (Investigador principal)								█	█	█	█	█

Apéndice B. Presupuesto y fuentes de financiación

Rubros	FUENTES				
	ENTIDAD (ES) UIS		OTRA (S) ENTIDAD (ES)		TOTAL
	Rec. Fresco	Rec. Especie	Rec. Fresco	Rec. Especie	
Gastos Personal					
Yeimer Ortiz Martínez Investigador principal	\$1.000.000	\$0	\$0	\$0	\$1.000.000
Javier Fajardo Director de tesis	\$1.000.000	\$0	\$0	\$0	\$1.000.000
Tania Mendoza Asesor Epidemiológico	\$1.000.000	\$0	\$0	\$0	\$1.000.000
Pasajes, Inscripciones y Viáticos	\$5.000.000	\$0	\$0	\$0	\$5.000.000
Servicios Técnicos	\$0	\$0	\$0	\$0	\$0
Equipos	\$0	\$0	\$0	\$0	\$0
Material fungible	\$300.000	\$0	\$0	\$0	\$300.000
Telecomunicaciones	\$0	\$0	\$0	\$0	\$0
Publicaciones	\$0	\$0	\$0	\$0	\$0
Trabajo de campo	\$0	\$0	\$0	\$0	\$0
Bibliografía	\$0	\$0	\$0	\$0	\$0
Software	\$0	\$0	\$0	\$0	\$0

Infraestructura	\$0	\$0	\$0	\$0	\$0
TOTAL	\$8.300.000	\$0	\$0	\$0	\$8.300.00