



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN INFECTOLOGÍA

**MORTALIDAD Y DESENLACES CLÍNICOS
INFECCIOSOS EN PACIENTES CON
LEUCEMIAS AGUDAS TRATADAS EN EL
INCAN EN UN PERIODO DE 2 AÑOS.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

SUBESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. JUDITH VIRIDIANA RUIZ RAVADÁN

DRA. BEDA DANIELA ISLAS MUÑOZ

DIRECTOR DE TESIS

MÉXICO, D.F.

Septiembre 2023





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
FIRMAS DE AUTORIZACIÓN**

Dra. Dora Patricia Cornejo Juárez
Jefe de Departamento de Infectología
Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Patricia Amalia Volkow Fernández
Profesor Titular de Curso de Infectología
Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Beda Daniela Islas Muñoz
Tutor de Tesis
Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Judith Viridiana Ruiz Ravadán
Autor de Tesis
Residente de Infectología

Instituto Nacional de Cancerología

ÍNDICE

I.	MARCO TEÓRICO.....	6
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
III.	JUSTIFICACIÓN.....	10
IV.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	10
V.	OBJETIVO PRIMARIO.....	10
VI.	OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	11
VII.	TIPO DE ESTUDIO	11
VIII.	LOCALIZACIÓN DE ESTUDIO	11
IX.	POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	12
X.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	12
XI.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	12
XII.	VARIABLES A ESTUDIAR.....	13
XIII.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	17
XIV.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	17
XV.	RESULTADOS.....	18
XVI.	DISCUSIÓN	38
XVII.	CONCLUSIONES.....	43
XVIII.	REFERENCIAS.....	44

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características generales y comorbilidades de la población.....	19
Tabla 2. Tipo de leucemia aguda en la población.....	19
Tabla 3. Tratamientos recibidos en los 3 meses previos a la presentación de algún foco infeccioso.....	20
Tabla 4. Diferentes quimioterapias administradas en los pacientes.....	21
Tabla 5. Número de episodios infecciosos presentados en la población.....	21
Tabla 6. Total de bacteriemias en los pacientes que recibieron quimioterapia.....	22
Tabla 7. Distribución de aislamientos microbiológicos en bacteriemias.....	23
Tabla 8. Diferentes resistencias encontradas en los microorganismos causantes de bacteriemia.....	25
Tabla 9. Número de focos infecciosos identificados en pacientes con leucemias agudas que recibieron quimioterapia.....	25
Tabla 10. Aislamiento de microorganismos en los diferentes focos infecciosos.....	26
Tabla 11. Días de los principales antibióticos utilizados durante los eventos infecciosos.....	27
Tabla 12. Pacientes con hallazgo de infección fúngica invasiva relacionada a la administración de quimioterapia.....	27
Tabla 13. Episodios infecciosos por SARS COV-2 en pacientes con leucemias agudas.....	28
Tabla 14. Desenlaces clínicos en la población.....	28
Tabla 15. Análisis univariado en pacientes con leucemias agudas comparando pacientes los que sobrevivieron con los que fallecieron.....	29
Tabla 16. Análisis univariado en pacientes que recibieron diferentes esquemas de quimioterapia comparando los que sobrevivieron con los que fallecieron.....	30
Tabla 17. Análisis univariado de factores de riesgo en pacientes con leucemias agudas que recibieron quimioterapia comparando pacientes con y sin choque séptico.....	30
Tabla 18. Análisis univariado en pacientes con leucemias agudas comparando esquemas de quimioterapia en pacientes con y sin choque séptico.....	31
Tabla 19. Análisis univariado comparando pacientes con y sin ingreso a unidad de cuidados intensivos.....	32

Tabla 20. Análisis univariado comparando pacientes con y sin aislamiento de microorganismos resistentes a carbapenémicos.....	32
Tabla 21. Análisis univariado en pacientes con leucemias agudas comparando esquemas de quimioterapia en pacientes con y sin aislamiento de microorganismos resistentes a carbapenémicos.....	34
Tabla 22. Análisis de regresión logística para aislamiento de bacterias resistentes a carbapenémicos.....	34
Tabla 23. Análisis de regresión logística para choque séptico.....	35
Tabla 24. Análisis de regresión logística para mortalidad.....	35

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Flujograma de inclusión de pacientes en el estudio.....	18
Figura 2. Días de neutropenia de la población en estudio.....	20
Figura 3. Proporción de eventos infecciosos presentados por paciente.....	22
Figura 4. Distribución de aislamientos microbiológicos en bacteriemias.....	24
Figura 5. Media de días de neutropenia en pacientes sin y con aislamiento de microorganismo resistentes a carbapenémicos.....	33
Figura 6. Media de supervivencia en pacientes sin bacteriemia y con bacteriemia.....	36
Figura 7. Media de supervivencia en pacientes sin aislamiento resistente a carbapenémicos y en aquellos con aislamiento de microorganismo resistente a carbapenémicos.....	36
Figura 8. Media de supervivencia en pacientes sin IFI y con IFI.....	37
Figura 9. Media de supervivencia en pacientes sin <i>C. difficile</i> y con <i>C. difficile</i>	37

I.- MARCO TEÓRICO

Las leucemias agudas son una enfermedad de la médula ósea, un desorden de las células madres hematopoyéticas secundario a alteraciones genéticas de las células precursoras mieloides y linfoides que dan como resultado una proliferación clonal. Se caracterizan por un incremento en el número de blastos en la médula ósea y en la sangre periférica así como una disminución de los eritrocitos, plaquetas neutrófilos (1). Se clasifican en leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda. A su vez la leucemia mieloide aguda se clasifica en no promielocítica encontrándose en esta categoría la mayoría de los casos y en promielocítica que representa sólo el 8% de los casos. La leucemia linfoblástica aguda se clasifica según la estirpe de célula alterada; de linfocitos B o de linfocitos T, con una prevalencia del 25% para ésta última. Se reportan anualmente 21 mil casos de leucemias mieloides agudas con una presentación de hasta en un 80% de los adultos con una mediana de edad de 67 años. La leucemia linfoblástica aguda es más frecuente en niños, la presentación en adultos es en las edades entre los 15 y 39 años (2).

El objetivo del tratamiento de las leucemias agudas es alcanzar la remisión completa. Entre estos se encuentra el esquema clásico de tratamiento de inducción para la leucemia mieloide aguda 7+3 con citarabina e idarubicina más dosis altas de citarabina, continuando con quimioterapia de mantenimiento a base de agente alquilantes como busulfan o melfalan, azacitidina, talidomida, midostaurina y tratamientos no intensivos como venetoclax, este último está indicado para pacientes mayores de 65 años de edad, escala de ECOG > 3 puntos, presencia de mielodisplasia preexistente, no candidatos a trasplante de médula ósea (MO) y pacientes con comorbilidades que afectan el estado funcional. Los tratamientos para leucemia linfoblástica aguda además incluyen glucocorticoides, dosis altas de metotrexate y asparaginasa. Aunque estos tratamientos son altamente efectivos también son altamente citotóxicos, con complicaciones infecciosas frecuentes que ponen en riesgo de muerte al paciente (3).

En un estudio retrospectivo que se realizó en México de enero del 2013 a diciembre del 2017 con un total de 525 pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda, el 80.2% de estos pacientes recibieron quimioterapia intensiva. El régimen de inducción más frecuentemente

utilizado fue 7+3 en el 74.1% de los pacientes, seguido de 5+2 (10.5%). La antraciclina más utilizada fue daunorubicina en el 66% de los pacientes y en el 20.7% idarubicina. El 11.7% de los pacientes recibió mitoxantrona. El 71.3% alcanzó la remisión completa (RC) con 1 o 2 ciclos durante la inducción. La supervivencia de la cohorte del estudio a los 3 años fue del 34.8%, con una mediana de 14 meses (95% CI, 10.9-17.1). También se observó que los pacientes que recibieron terapia de mantenimiento tuvieron una supervivencia mayor comparados con los pacientes que no recibieron ningún tipo de terapia de mantenimiento, (mediana: no-alcanzada [NA] vs. 24.1 meses; P= .017). La mortalidad relacionada a la inducción fue del 17.8%. Se encontraron como factores de riesgo independientes relacionados a mortalidad la edad mayor a 60 años, ECOG >2 puntos, tumor sólido previo e infección activa al diagnóstico. (4)

Las infecciones son una de las principales causas de complicaciones graves en los pacientes con leucemias agudas. En un estudio llevado a cabo en 16 centros de Francia entre abril 1999 y octubre del 2006, se incluyeron a 459 pacientes con LMA, de los cuáles 89% de los pacientes alcanzaron remisión completa. En el inicio de la quimioterapia, se diagnosticaron 1369 episodios de fiebre, de estos 23% se clasificaron como fiebre de origen desconocido, 446 (42%) con foco identificado clínicamente y 608 (58%) microbiológicamente. La duración de la fiebre fue de 14 días en promedio. Se diagnosticó infección pulmonar en 14% de los casos. La aspergilosis pulmonar fue el diagnóstico más frecuente (probada en 30 pacientes y probable en 57 pacientes) y fue significativamente más alta durante la fase de inducción que de consolidación. El 13% de las infecciones pulmonares diagnosticadas se recuperaron por hemocultivo y de los pacientes que se les realizó lavado bronquio alveolar el aislamiento más común fue bacilos Gram negativos (BGN), principalmente *Pseudomonas aeruginosa*. El 30% presentó bacteriemia y de estos, el 52% tuvo cocos Gram positivos (CGP) y el 39% BGN. Se identificaron en 21 casos organismos fúngicos. El promedio de la neutropenia severa fue de 30 días. La mortalidad atribuible directamente a complicaciones asociadas a infección fue del 3%, es decir 15 de 459 pacientes (5).

Las terapias de salvamento para pacientes con recaída o refractariedad con leucemia mieloide aguda son venetoclax y los agentes hipometilantes (azacitidina o decitabina) las cuales ha demostrado beneficio pero también se ha demostrado efectos secundarios como neutropenia

profunda y prolongada exponiendo a los pacientes a un riesgo incrementado de infecciones. En un estudio que se llevó a cabo en California EE. UU de enero del 2016 a agosto del 2020 en 235 pacientes con LMA se encontraron los siguientes resultados: 12 pacientes (5.1%) se diagnosticaron con probable infección fúngica invasiva, 7 infecciones pulmonares, 1 infección rinosinusal, 3 casos de candidiasis diseminada y 1 caso de esofagitis por *Cándida*. Los patógenos más comunes encontrados fueron *Aspergillus* (4), *Cándida* (3) y *Mucor* (2). Ocho infecciones ocurrieron entre el primer y segundo ciclo. Todos los pacientes con IFI probable/confirmada estaban neutropénicos al momento del diagnóstico infeccioso con una duración media de 46 (2-178) días. El 7.7% de los pacientes fueron diagnosticados con posible infección fúngica invasiva. De los 235 pacientes con LMA, en 79 (33.69%) pacientes se documentaron 110 episodios de infecciones. La más común fue bacteriemia (40.9%), seguida de neumonía (22.7%), infección urogenital (20%), absceso extraabdominal (11.8%) e infección intraabdominal en (4.6%). El análisis por patógenos demostró que 47.7 % de las infecciones se atribuyeron a Enterobacteriaceae, 4.7% fueron por *Pseudomonas aeruginosa* y 1.25% por *S. aureus* MRSA y 10% por múltiples microorganismos. De la población estudiada, el 94% tuvo por lo menos un episodio de neutropenia. La mediana de duración de la neutropenia fue de 17 días (1–354) (6).

Existen nuevas terapias dirigidas para el tratamiento de las leucemias agudas que son los anticuerpos monoclonales. Se ha observado que el Gemtuzumab, un anticuerpo anti CD33 en combinación con quimioterapia convencional aumenta el riesgo de fiebre y neutropenia, neumonía, sepsis e infección fúngica invasiva (7) El uso de rituximab se ha asociado evoluciones más graves , pero desenlaces y recaídas en pacientes con COVID.

El incremento en el aislamiento de microorganismos multidrogaresistentes en pacientes con leucemias agudas que reciben quimioterapia, se vislumbra como una mayor amenaza para la vida de los enfermos. En un estudio retrospectivo que se llevó a cabo en China del 2014 al 2019 en 293 pacientes con leucemias agudas se observó que la mortalidad a los 30 días fue del 28.9% para bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* MDR y 5.5% para no *Pseudomonas aeruginosa* no MDR. El uso de quinolonas (OR, 5.851) y piperacilina-tazobactam (OR, 2.837) se asociaron independientemente con bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* MDR. Los

factores de riesgo independientes para mortalidad a los 30 días en con bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* MDR fueron infección perianal, pulmonar y edad >55 años. (8)

La frecuencia de bacteriemia con microorganismos multidrogoresistentes puede llegar a ser tan alta de hasta el 35% en algunos centros, con una mortalidad del 35% al 80%. En un estudio retrospectivo realizado en Australia en 212 pacientes con neoplasias hematológicas principalmente LMA, LLA y linfomas que recibieron quimioterapia se estudiaron la frecuencia de resistencias de los microorganismos aislados en las bacteriemias. Los microorganismo predominantes fueron bacilos gram negativos en el 76.2% de las bacteriemias. 31 aislamientos demostraron resistencia a los antibióticos empíricos; 5 aislamientos de *Streptococcus spp* con resistencia a penicilina, 5 *E. coli* productoras de BLEE, 3 *S. aureus* MRSA, 2 *E. faecium* resistente a vancomicina. En este estudio no se documentaron resistencias a carbapenémicos. El 5.9% de los pacientes estudiados murieron a los 30 días secundario a bacteriemia (9).

En un estudio retrospectivo realizado en la India en 2019, 123 pacientes diagnosticados con leucemia aguda, anemia aplásica y linfoma presentaron un total de 393 episodios de fiebre y neutropenia. El 20.6% de los paciente desarrollaron bacteriemia. Los asilamientos encontrados fueron de un 46.9% para BGN y un 41.9% para CGP. Se evidenció en un 11.1% de asilamientos para BCP y levaduras. Entre los aislamientos de BGN, se encontró que *Klebsiella* y *E. coli* ocuparon el 52.6% y además mostraron un alto índice de resistencia (70-90%) a meropenem, ertapenem, piperacilna-tazobactam, cefalosporinas y fluoroquinolonas. La resistencia global para carbapenémicos fue del 55%. La resistencia aminoglucosidos fue del 53% y la resistencia para colistina y tigeciclina fue del 5%. (10)

II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Con el incremento de microorganismos MDR a nivel mundial, la población de pacientes con leucemias agudas es especialmente vulnerable por los múltiples episodios infecciosos que presentan y con ello la exposición prolongada a antimicrobianos. Existe poca información sobre la incidencia de eventos infecciosos y desenlaces clínicos en pacientes con leucemias agudas en México.

III.- JUSTIFICACIÓN

Las leucemias agudas presentan una alta morbimortalidad. Los esquemas de tratamiento son altamente mielotóxicos y se asocian a estados de neutropenia profunda y prolongada, lo cual condiciona que este grupo de pacientes tengan, hospitalizaciones largas, periodos extensos de neutropenia grave, múltiples procesos infecciosos, exposición prolongada a antimicrobianos y en consecuencia aislamiento de microorganismos resistentes e infección por *Clostridioides difficile*. Es relevante conocer los desenlaces clínicos asociados a los episodios de infecciones, aislamientos microbiológicos y el uso de antimicrobianos en esta población.

IV.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a muerte y el aislamiento de microorganismos resistentes a carbapenémicos en pacientes con leucemia aguda que recibieron tratamiento en INCan en el periodo del 01 de enero de 2021 al 31 de diciembre de 2022?.

V.- OBJETIVO PRIMARIO

Describir los factores de riesgo asociados a muerte y aislamiento de microorganismos resistentes a carbapenémicos en pacientes con leucemia aguda que recibieron cualquier

esquema de quimioterapia en el INCan en el periodo del 01 de enero de 2021 al 31 de diciembre de 2022.

VI.- OBJETIVOS SECUNDARIOS

Evaluar mortalidad a 24 semanas por causas infecciosas en pacientes con leucemia aguda tratados en el INCan en el periodo del 01 de enero de 2021 al 31 de diciembre de 2022 que hayan recibido cualquier esquema de quimioterapia.

Evaluar presencia de desenlaces clínicos graves: choque séptico, ingreso a unidad de cuidados intensivos, requerimiento de VMI a 30 días de inicio del evento infeccioso.

Describir episodios de neutropenia febril, duración, foco infeccioso identificado, aislamiento microbiológico, antimicrobianos recibidos y desenlace clínico.

Describir la frecuencia de aislamiento de microorganismos multidrogosresistentes.

Analizar factores de riesgo para desenlaces clínicos graves.

Hipótesis:

Los pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con esquemas de quimioterapia mieloablativos tienen una mayor mortalidad y aislamiento de microorganismos resistentes a carbapenémicos que los pacientes con leucemia linfoblástica.

VII.- TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo.

VIII.- LOCALIZACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes hospitalizados en el servicio de hemato-oncología del INCan.

IX.- POBLACIÓN A ESTUDIAR

Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda que hayan recibido algún esquema de quimioterapia en INCan.

X.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 18 años.
- Con diagnóstico confirmado por citometría de flujo y citogenética de leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda.
- Valorados en INCan en el periodo comprendido del 01 de enero de 2021 al 31 de diciembre de 2022.
- Con registro en el sistema electrónico del INCan y expediente completo.
- Que hayan recibido algún esquema de quimioterapia en el periodo de estudio.

XI.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que no cuenten con información suficiente en el expediente clínico para evaluar desenlaces.
- Pacientes con pérdida de seguimiento en el INCan.

XII.- VARIABLES A ESTUDIAR

Variable	Medición	Definición
Edad	En años	Edad cumplida en años al momento de la captura
Sexo	1: Hombre 0: Mujer	En base a la identificación del paciente
IMC	Número	Relación entre el peso y la altura utilizado para clasificar el peso
Comorbilidades		
Diabetes Mellitus 2	0: No 1: Sí	Deficiencia en el efecto de la insulina, causada por una alteración en la función endocrina del páncreas o por la alteración en los tejidos efectores, que pierden su sensibilidad a la insulina, glucagón, somatostatina y el polipéptido pancreático, respectivamente.
Hipertensión Arterial	0: No 1: Sí	Síndrome de etiología múltiple caracterizado por la elevación persistente de las cifras de presión arterial a cifras $\geq 140/90$ ml/Hg.
Enfermedad Renal Crónica	0: No 1: Sí	Disminución de la función renal, expresada por una tasa de filtración glomerular (TFG) <60 ml/min/1.73m ² o como la presencia de daño renal (alteraciones histológicas, albuminuria-proteinuria, alteraciones del sedimento urinario o alteraciones en pruebas de imagen) de forma persistente durante al menos 3 meses.
Diagnóstico hemato oncológico		
Leucemia Mieloide Aguda	0: No 1: Sí	Grupo heterogéneo de leucemias que proceden de líneas celulares precursoras mieloides, eritroides, megacariocítica y monocítica. Resulta de transformación clonal de precursores hematopoyéticos, a través de la adquisición de arreglos cromosómicos y múltiples mutaciones genéticas.
Leucemia Linfoblástica Aguda	0: No 1: Sí	Malignidad hematológica causada por la alteración en la diferenciación, proliferación y acumulación de células progenitoras linfoides en médula ósea y sitios extramedulares.
Fases de la quimioterapia		

Inducción	0: No 1: Sí	Es la eliminación a través de medicamentos de por lo menos el 95% o más de las células tanto malignas como normales en la médula ósea, que es el sitio donde se producen las células sanguíneas
Postinducción	0: No 1: Sí	Consisten en administrar uno o más periodos de tratamiento intensificados después de la inducción, cuyo objetivo es mantener la remisión leucémica continuada y limitar un nuevo crecimiento de células malignas resistentes a los antineoplásicos
Consolidación	0: No 1: Sí	Consiste en la administración de un ciclo de quimioterapia después de la inducción tras conseguir una remisión completa.
Mantenimiento	0: No 1: Sí	Tratamiento continuo del cáncer posterior a que el cáncer ha respondido al primer tratamiento recomendado. El objetivo es lograr remisiones duraderas, mejorar la sobrevida global o lograr una cura.
Desenlaces infecciosos		
Presencia de fiebre y neutropenia	0: No 1: Sí	Temperatura > 3°C o dos lecturas consecutivas > 3°C durante 2 h y un recuento absoluto de neutrófilos < $\times 10^9/l$, o se espera que caer por debajo de $\times 10^9/l$.
Duración de neutropenia	Tiempo	Tiempo en el cual el recuento absoluto de neutrófilos persiste por debajo < $\times 10^9/l$.
Aislamiento microbiológico	0: No 1: Sí	Obtención de un cultivo bacteriano puro, extraído de un ambiente a otro mediante técnicas de laboratorio, con la finalidad de inducir su crecimiento en medios de cultivo artificiales, con el objetivo de realizar su identificación.
Patrón de susceptibilidad	0: No 1: Sí	Posibilidades de éxito terapéutico con el antimicrobiano utilizado en su dosis habitual o incrementada. Se categoriza en susceptible, intermedio o resistente.
Sensible	0: No 1: Sí	Nivel de actividad antimicrobiana asociado con una alta probabilidad de éxito terapéutico
Resistente	0: No 1: Sí	Nivel de actividad antimicrobiana asociado con una alta probabilidad de fracaso terapéutico
Microorganismo MDR	0: No 1: Sí	Microorganismo no sensible al menos a un antimicrobiano de tres o más familias farmacológicas.

Focos infecciosos		
Meningitis bacteriana	0: No 1: Sí	Es producto de la presencia de bacterias en el espacio subaracnoideo, con una consecuente reacción inflamatoria que comprende a su vez al parénquima cerebral y las meninges.
Encefalitis	0: No 1: Sí	Inflamación del parénquima cerebral asociado a disfunción neurológica.
Absceso cerebral	0: No 1: Sí	Acumulación de pus, células inmunitarias y otros materiales en el cerebro, causada por una infección bacteriana o micótica
Colitis neutropénica	0: No 1: Sí	Síndrome clínico que se desarrolla en pacientes con neutropenia, se caracteriza por la presencia de dolor abdominal y fiebre.
Colitis por C. difficile,	0: No 1: Sí	Presencia de síntomas (generalmente diarrea) y ya sea: un análisis de materia fecal positivo para toxinas de C. difficile o C. difficile toxigénico, o hallazgos colposcópicos o histopatológicos que revelen colitis pseudomembranosa.
Pielonefritis	0: No 1: Sí	Infección que afecta a las vías urinarias altas que compromete el parénquima renal y del sistema pielocalicial, con significativa bacteriuria y que se manifiesta por fiebre y dolor en la fosa renal.
Celulitis	0: No 1: Sí	Infección aguda de la piel que se disemina y se extiende más allá de la dermis para afectar los tejidos subcutáneos.
Fascitis necrotizante	0: No 1: Sí	Infección que se caracteriza por inflamación y necrosis de la piel, grasa subcutánea, fascia superficial y ocasionalmente profunda, rápidamente progresiva, produce necrosis hística y severa toxicidad sistémica.
Osteomielitis	0: No 1: Sí	Infección del hueso
Artritis séptica	0: No 1: Sí	Inflamación de las articulaciones secundaria etiología infecciosa.
Endocarditis	0: No 1: Sí	Infección intracardiaca activa, de origen bacteriano en la mayoría de los casos, cuya lesión más característica son las vegetaciones.

Bacteriemia primaria	0: No 1: Sí	Identificación en hemocultivo de un microorganismo en pacientes hospitalizados o dentro de los primeros tres días posteriores al egreso con manifestaciones clínicas de infección y en quienes no es posible identificar un foco infeccioso como fuente de bacterias al torrente vascular.
Bacteriemia asociada a CVC	0: No 1: Sí	Hemocultivos positivos, analizados mediante un sistema automatizado, obtenidos en forma simultánea, a través del catéter y de punción periférica, con la identificación más temprana del hemocultivo central con un tiempo de diferencia en la positividad de 2 horas (método cualitativo), o 103 UFC en el hemocultivo central con respecto al periférico (método cuantitativo).
Candidemia	0: No 1: Sí	Presencia de levaduras del género Cándida en sangre.
Infección fúngica invasiva definida	0: No 1: Sí	Observación y/o aislamiento de hongos en examen microscópico directo o cultivo a partir de muestra clínica representativa de un sitio estéril o hemocultivo.
Infección fúngica invasiva probable	0: No 1: Sí	Existencia de factores predisponentes en el hospedero, con elementos clínico-radiológico sugerentes con un estudio micológico positivo pero no concluyente: galactomanano, beta glucano positivo o cultivo positivo de sitio no esteril.
Infección fúngica invasiva posible	0: No 1: Sí	Cuando falta alguno de los factores presentes en probable AI
Desenlaces clínicos graves		
Choque séptico	0: No 1: Sí	Sepsis con hipotensión que no responde a la reanimación con líquidos
Ingreso a unidad de cuidados intensivos	0: No 1: Sí	Ingreso a unidad de cuidados intensivos atribuible a evento infeccioso durante el periodo de estudio
Ventilación mecánica asistida	0: No 1: Sí	Requerimiento de ventilación mecánica a los 30 días del evento infeccioso
Muerte	0: No 1: Sí	Muerte atribuible por evento documentada en expediente clínico

XIII.- CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se encuentra aprobado por el comité de ética institucional con número 2023/022. Al ser Estudio retrospectivo no requirió carta de consentimiento informado

XIV.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas se describen por medio de n y porcentaje.

Las variables continuas se describen por medio de media y desviación estándar.

La comparación entre grupos para variables categóricas se realizará con chi-cuadrada de Pearson.

Se considerará una diferencia significativa entre grupos a un valor de $p < 0.05$.

Se calculará la mortalidad asociada a cualquier causa y la frecuencia de complicaciones infecciosas.

Se realizará un análisis de regresión logística bivariado para identificar factores de riesgo asociados a mortalidad y aislamiento de microorganismos resistentes a carbapenémicos.

XV.-RESULTADOS

Se revisaron 958 expedientes de pacientes que ingresaron al departamento de hematología del INCan de enero del 2021 a diciembre del 2022, 137 pacientes se diagnosticaron con leucemia mieloide aguda o leucemia linfoblástica aguda. Se eliminaron 27 pacientes que no recibieron quimioterapia. Se incluyeron 110 pacientes, de los cuales 62 (56.3%) tuvieron diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y 48 (43.6%) leucemia mieloide aguda. La **figura 1** muestra el flujograma de inclusión.

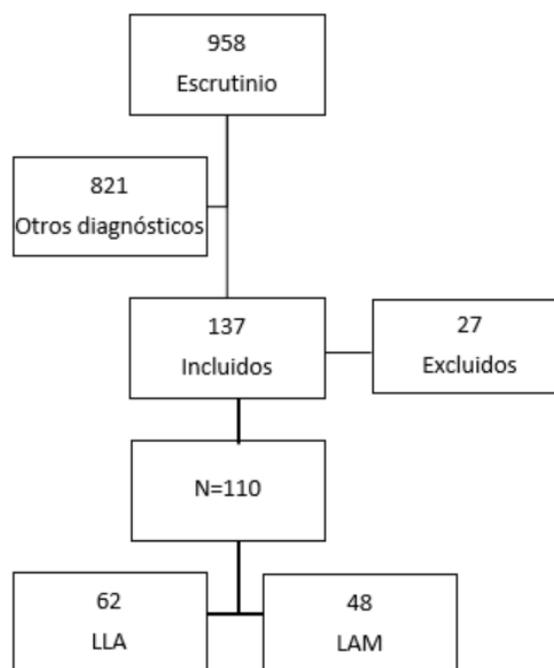


Figura 1. Flujograma de inclusión de pacientes en el estudio

La mediana de edad fue de 33 años (RIQ 18-72), el 57.2% (n=63) de la población eran mujeres. El 14.7% (n= 16) tenía diabetes mellitus y el 13.7% (n=15) hipertensión arterial. La **tabla 1** muestra las características generales y comorbilidades de la población.

Tabla 1. Características generales y comorbilidades de la población	
Variable	Mediana (RIQ)/N (%)
Edad	33 (18-72)
Género femenino	63 (57.2)
Antecedente de tabaquismo*	25 (22.7)
Antecedente de uso de drogas*	5 (4.5)
Antecedente de uso de alcohol *	46 (41.8)
Comorbilidades	
Diabetes Mellitus	16 (14.7)
Hipertensión Arterial	15 (13.6)
Dislipidemia	7 (6.4)
Enfermedad Renal Crónica	1 (0.9)

*Consumo de cualquier cantidad de tabaco, drogas o alcohol en algún momento de la vida.

El 56.4 % (n=62) de los pacientes tuvieron diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, de los cuales 58 (93.5%) fue de estirpe B y 4 (6.5%) de estirpe T. El 43.6% (n= 48) restante tuvo leucemia mieloide aguda, siendo la más predominante la tipo M4 con un 45.8% (n=20). **Tabla 2**

Tabla 2. Tipo de leucemia aguda en la población	
Variable	N (%)
LMA	48 (43.6)
M0	4 (8.4)
M2	3 (6.3)
M3	6 (12.5)
M4	22 (45.8)
M5	6 (12.5)
M6	1 (2)
Otras*	6 (12.5)
LLA	62 (56.4)
LLA T	4 (6.5)
LLA B	58 (93.5)

*Otras leucemias mieloides agudas: secundaria a leucemia mieloide crónica (3) promielocítica (2), secundaria a quimioterapia (1).

3 meses previos al diagnóstico de cada uno de los eventos infecciosos todos los pacientes recibieron quimioterapia, 5.4% (n=6) tuvieron trasplante de médula ósea, 29% (n=32) recibieron inmunoterapia, de los cuales 93% (n=27) recibieron rituximab y 7% (n=5) recibieron blinatumomab. Ochenta pacientes (72.2%) recibieron antibiótico. **Tabla 3**

Tabla 3. Tratamientos recibidos en los 3 meses previos a la presentación de algún foco infeccioso	
Variable	N (%)
Quimioterapia	110 (100)
Trasplantes los últimos 3 meses	6 (5.4)
Inmunoterapia	32 (29.0)
-Rituximab	27 (24.5)
-Blinatumomab	5 (4.5)
Uso de antibiótico	80 (72.2)

El 90.9% de los pacientes que recibieron quimioterapia presentaron fiebre y neutropenia profunda y prolongada por lo menos en una ocasión. La duración de la neutropenia tuvo una media de 25 días (RIQ 1-130). **Figura 2**

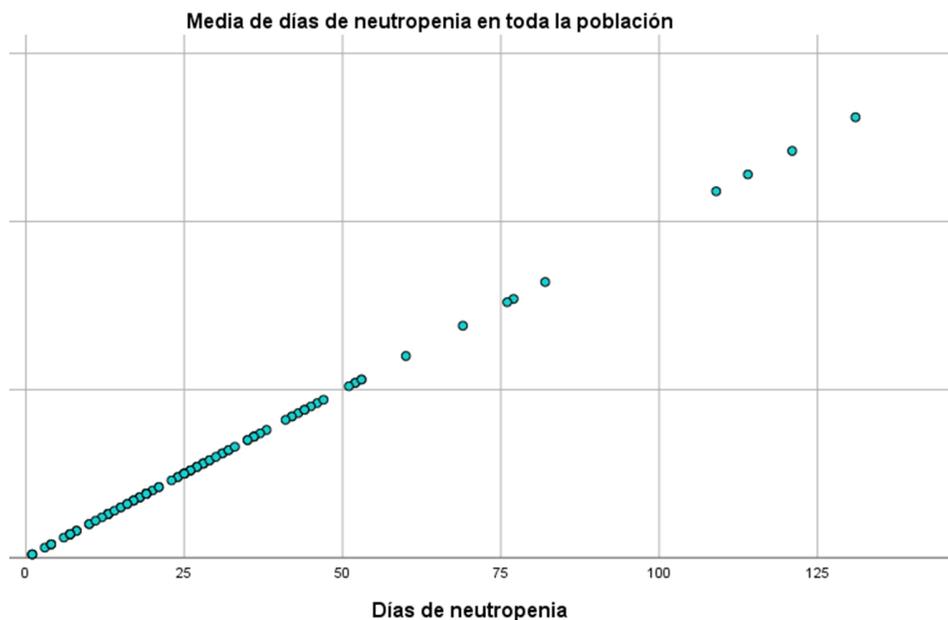


Figura 2. Días de neutropenia de la población en estudio

Las principales quimioterapias que recibieron los pacientes con leucemias se muestran en la **Tabla 4.**

Tabla 4. Diferentes quimioterapias administradas en los pacientes	
Variable	N (%)
HIDAC	61 (18.2)
ATRA+ idarrubicina	57 (17)
CALGB	36 (10.7)
R-CALGB	29 (8.6)
FLAG-V-IDA	20 (6)
Idarrubicina/ Citarabina (7+3)	19 (5.7)
Hyper CVAD + Rituximab	13 (3.9)
Azacitidina+ Venetoclax	12 (3.6)
daunorubicina/citarabina 7+3	12 (3.6)
FLAG-IDA	12 (3.6)
ATRA + idarrubicina/citarabina (7+3)	6 (1.8)
POMP	6 (1.8)
BFM	3 (0.9)
Blinatumomab	3 (0.9)
MiniHyperCVAD	3 (0.9)
*Otras	7(2.1)

*Otras: daunorubicina, idarrubicina, POMP-R, azacitidina/dasitidina, MATRIX like, ATRA, HyperCVAD + venetoclax.

En los 110 pacientes se documentaron un total de 336 episodios infecciosos. Más de la mitad de los pacientes presentaron de 2 a 4 eventos infecciosos (52%), una tercera parte de los pacientes sólo presentó 1 evento infeccioso (33%), el 11% de los pacientes presentaron de 5 a 6 eventos infecciosos y el 3.2% presentaron más de 7 eventos infecciosos. **Tabla 5**

Tabla 5. Número de episodios infecciosos presentados en la población	
Variable	N (%)
	Total 336
1	111 (33)
2-4	175 (52)
5-6	39 (11.6)
>7	11 (3.2)

FIGURA 3 PROPORCIÓN DE EVENTOS INFECCIOSOS PRESENTADOS POR PACIENTE

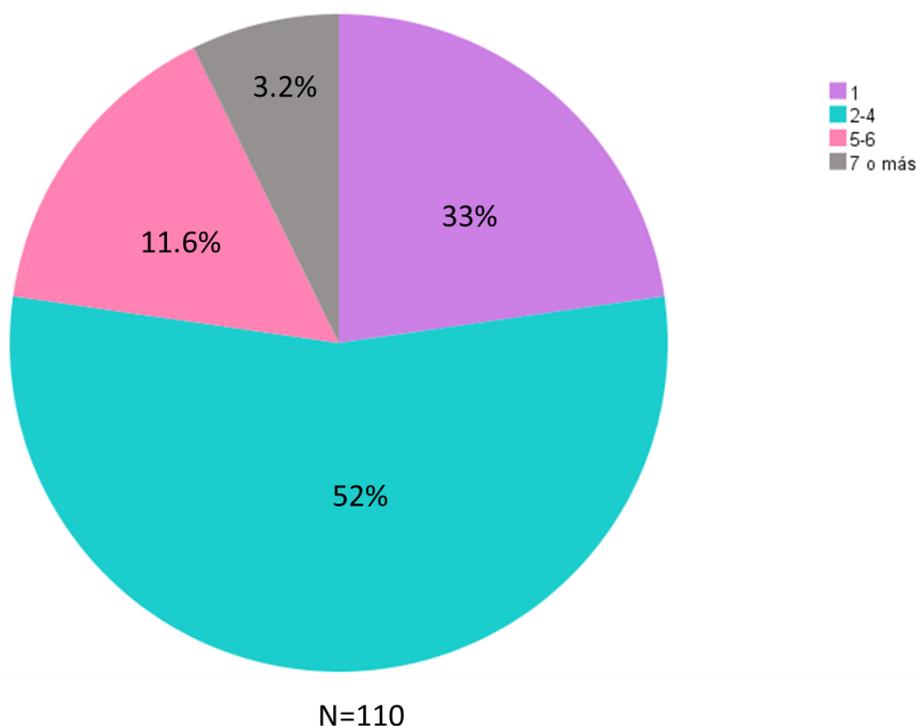


Figura 3. Proporción de eventos infecciosos presentados por paciente

Se documentaron 119 bacteriemias, que representa el 35.4% del total de los episodios infecciosos. El 58.8% (n=70) presentó bacteriemia asociada a daño a barreras mucosas (DBM), el 20.2% (n=24) tuvo bacteriemia secundaria, el 19.3% (n=23) tuvo bacteriemia asociada a catéter venoso central (CVC) y el 1.7% (n=2) tuvo bacteriemia primaria. Los principales focos identificados en la bacteriemia secundaria fueron piel y partes blandas en 33.4%, seguido de pulmonar, urinario y gastrointestinal en 16.6% cada uno. **Tabla 6**

Tabla 6. Total de bacteriemias en los pacientes que recibieron quimioterapia	
Variable	N (%)
Total de bacteriemias	119 (100)
Primaria	2 (1.7)
Secundaria	24 (20.2)

Asociada a DBM	70 (58.8)
Asociada a CVC	23 (19.3)

Foco identificado en bacteriemia secundaria	N=24
Piel y partes blandas	8 (33.4)
Pulmonar	4 (16.6)
IVU	4 (16.6)
Gastrointestinal	4 (16.6)
Abdominal	2 (8.4)
Estomatitis	1 (4.2)
Odontogénico	1 (4.2)

En cuanto a los aislamientos microbiológicos, el 84% (n=100) fueron BGN, 12.6% (n=15) fueron CGP, 2.5% (N=3) fueron BGP y 1 paciente tuvo una micobacteriemia. El principal microorganismo aislado fue *E. coli* en un 50.4% (n=60), seguido de *Klebsiella spp* en un 15.1% (n=18) y *Pseudomonas aeruginosa* en un 5.9% (n=7). **Tabla 7**

Tabla 7. Distribución de aislamientos microbiológicos en bacteriemias (n=119)	
Variable	N (%)
Microorganismo	
<i>E. coli</i>	60(50.4)
Pansusceptible	29 (48.3)
BLEE	19 (31.6)
Resistentes a carbapenémicos	12 (20)
<i>Klebsiella spp</i>	18(15.1)
Pansusceptible	11 (61.1)
BLEE	4 (22.2)
Resistentes a carbapenémicos	3 (16.6)
<i>Streptococcus spp</i>	8 (6.7)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7 (5.9)
<i>Pseudomonas spp</i>	5 (4.2)
<i>Staphylococcus coagulasa negativos</i>	5 (4.2)
Pansusceptible	3 (60)
Resistentes a oxacilina	2 (40)
<i>Enterobacter cloacae</i>	3 (2.5)
<i>Bacillus cereus</i>	2 (1.7)

<i>Enterococcus spp</i>	1 (0.8)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (0.8)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (0.8)
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1 (0.8)
Resistentes a carbapenémicos	1 (100)
*Otros	7 (5.9)

*Otros representa a cada microorganismo con un porcentaje de 0.3%. 1) *M. chelonae*, 2) *Pantoea agglomerans*, 3) *Burkholderia gladioli*, 4) *Moraxella nonliquefaciens*, 5) *Ochrobactrum anthropi*, 6) *Acinetobacter haemolyticus*, 7) *Bacillus clausii*.

FIGURA 4 DISTRIBUCIÓN DE AISLAMIENTOS MICROBIOLÓGICOS (TOTAL 119)

- E. coli
- Klebsiella spp
- Streptococcus spp
- Pseudomonas aeruginosa
- Pseudomonas spp
- Staphylococcus coagulasa negativos
- Enterobacter cloacae
- Bacillus cereus
- Enterococcus spp
- Acinetobacter baumannii
- Staphylococcus aureus
- Aeromonas hydrophila
- Otros

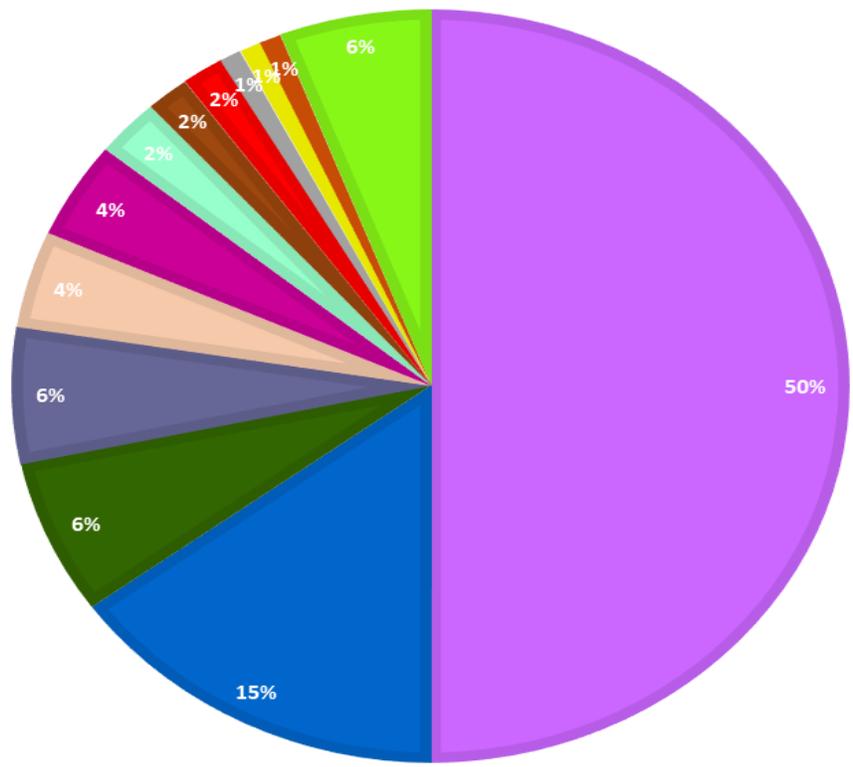


Figura 4. Distribución de aislamientos microbiológicos en bacteriemias

En cuanto al perfil de susceptibilidad, se encontró algún tipo de resistencia en el 34% (n=41) de todas la bacteriemias (n=119), siendo la de tipo BLEE la más frecuente con un 56.1% (n=23), resistencia a carbapenémicos en 39% (n=16) y estafilococos oxacilino resistentes en 4.9% (n=2). No se encontraron resistencias a vancomicina ni a colistina. **Tabla 8**

Tabla 8. Diferentes resistencias encontradas en los microorganismos causantes de bacteriemia (n=119)	
Variable	N (%)
Resistencia	41 (34.4)
<i>Oxa R</i>	2 (4.9)
<i>BLEE</i>	23 (56.1)
Resistencia a carbapenémicos	16 (39)

De los 336 episodios infecciosos se pudieron identificar 280 focos. El foco pulmonar fue el principal en el 50.7% de los pacientes (n=142), seguido de infección en piel y partes blandas en 12.5% (n=35) y gastrointestinal en 10.3% (n=29). Del total de las infecciones identificadas, en el 16.7% (n=56) no se encontró foco. La **Tabla 9** muestra la distribución de los focos infecciosos identificados.

Tabla 9. Número de focos infecciosos identificados en pacientes con leucemias agudas que recibieron quimioterapia	
Variable	Total= 280
Foco identificado	N (%)
Pulmonar	142 (50.7)
Piel y partes blandas	35 (12.5)
Gastrointestinal	29 (10.3)
Colitis neutropénica	24 (8.5)
Vía urinaria	21 (7.5)
Rinosinusal	12 (4.2)
Abdominal	7 (2.5)
Odontogénico	5 (1.8)
SNC	2 (0.71)

Osteoarticular	2 (0.71)
Endocarditis	1 (0.35)
Neutropenia febril sin foco identificado	56 (16.7%)

Del total de los focos identificados, se obtuvo aislamiento microbiológico en el 10% (n=28). *E. coli* fue el microorganismo principal en un 35% (n=10), seguido *E. faecium* en un 2.1 % (n= 6), de *P. aeruginosa* en un 1.4% (n=4) y *Klebsiella spp* 1.4% (n=4). De estos aislamientos se encontró que el 32.1% (n=9) presentó multidrogoresistencia; 88.9% (n=8) tipo BLEE y 11.1% (1) resistencia a carbapenémicos. **Tabla 10.**

Tabla 10. Aislamiento de microorganismos en los diferentes focos infecciosos	
Variable	Total
Aislamientos microbiológicos	N/%=28 (10)
<i>E. coli</i>	10 (35.7)
<i>Pansusceptible</i>	4(40)
BLEE	5 (50)
Re a carbapenémicos	1(10)
<i>E. faecium</i>	6 (2.14)
<i>P. aeruginosa</i>	4 (1.42)
<i>Klebsiella spp</i>	4 (1.42)
<i>Pansusceptible</i>	1 (25)
BLEE	3 (75)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (0.56)
<i>S. aureus</i>	1 (0.28)
<i>Salmonella spp</i>	1 (0.28)
Tipo de resistencia	9 (32.1)
BLEE	8 (88.9)
Resistentes a carbapenémicos	1 (11.1)

La mediana de días de administración de los principales antimicrobianos fue la siguiente: meropenem 6 días (RIQ 1-62), imipenem 6 días (RIQ 1-18), ertapenem 4 días (RIQ 1-8), Piperacilina/Tazobactam 5 días (RIQ 1-21), Cefalosporinas 4 días (RIQ 1-24), Vancomicina 2 días (RIQ 1-14) y Linezolid 7 días (RIQ 1-120 días). **Tabla 11**

Tabla 11. Días de los principales antibióticos utilizados durante los eventos infecciosos	
Variable	Mediana (RIQ)/N (%)
Meropenem	6 (1-62)
Imipenem	6 (1-18)
Ertapenem	4 (1-8)
Piperacilina/Tazobactam	5 (1-21)
Cefalosporinas	4 (1-24)
Vancomicina	2 (1-14)
Linezolid	7 (1-120)

El 54.5% (n=60) de los pacientes con leucemia aguda que recibieron quimioterapia desarrollaron infección fúngica invasiva. De estos el 91.7% (n=55) se clasificó como posible y el 8.3% (n=5) se clasificó como probable. El 100% (n=60) fue de origen pulmonar. **Tabla 12**

Tabla 12. Pacientes con hallazgo de infección fúngica invasiva relacionada a la administración de quimioterapia.	
Variable	N (%)
Total	60 (54.5)
Posible	55 (91.7)
Probable	5 (8.3)
Foco	
Pulmonar	60 (100)

Se documentaron 50 episodios infecciosos por SARS CoV-2. El 76% (n=38) se clasificó como no grave, 16% (n=8) como grave y 8 % (n=4) como crítica. De estos pacientes el 58% (n=29) recibió otro tratamiento además de esteroide y anticoagulante: el 50% (n=25) recibió remdesivir, el 6% (n=3) recibió paxlovid y el 2% (n=1) recibió baricitinib. **Tabla 13.** De los 110 pacientes con leucemias agudas, 2 de ellos fallecieron secundario a infección por SARS-CoV-2.

Tabla 13. Episodios infecciosos por SARS COV-2 en pacientes con leucemias agudas	
Variable	N (%)
Total	50 (100)
Clasificación	
No grave	38 (76)
Grave	8 (16)
Crítico	4 (8)
Recibieron tratamiento antiviral	29 (58)
Remdesivir	25 (86)
Paxlovid	3 (10)
Baricitinib	1 (4)
Variable	N=119/ %
Muerte	2 (1.6)

Un paciente tuvo tuberculosis pulmonar durante el tratamiento de quimioterapia y otro paciente desarrolló bacteriemia por *M. chelonae*.

En cuanto a los desenlaces clínicos, el 42.7% (n=47) de los pacientes presentó choque séptico, el 26.4% (n=29) ingresó a unidad de cuidados intensivos (UCI) y el 24.5 % (n=27) ameritó manejo avanzado de la vía aérea. La mortalidad fue de 27.3% (n=30) a 6 meses, de estos 25 (83%) murieron en los primeros 30 días. La principal causa de muerte fue infección en el 73% (n=22) de los pacientes. **Tabla 14**

Tabla 14. Desenlaces clínicos en la población	
Variable	N (%)
Choque séptico	47 (42.7)
Ingreso a UCI	29 (26.4)
Requerimiento de VMA	27 (24.5)
Mortalidad a 30 días	25 (22.7)
Mortalidad a 6 meses	30 (27.3)
Causas de muerte	
Infecciosa	22 (73.3)
Cáncer	7 (23.3)
Otras	1 (3.3)

*Otras: Traumatismo craneoencefálico.

La **tabla 15** muestra el análisis univariado comparando variables de los pacientes que sobrevivieron con los que fallecieron. Se observa una mayor frecuencia de SOFA mayor a 6 puntos, choque séptico, ingreso a UCI y requerimiento de VMI en los pacientes que fallecieron con significancia estadística ($p=0.00$ en las 4 variables). Si bien, no hubo diferencia significativa se observó mayor proporción de resistencia a carbapenémicos, duración de la neutropenia mayor a 35 días, IFIs y uso de más de 3 antibióticos durante el episodio infeccioso en el grupo de paciente que fallecieron.

Tabla 15. Análisis univariado en pacientes con leucemias agudas comparando los pacientes que sobrevivieron con los que fallecieron			
Variable	Vivos (n=83)	Defunciones (n=27)	Valor de p
Edad < 50 años	65 (78.3%)	22 (81.5%)	0.93
LAM	37(44.6%)	11 (40.7%)	0.90
>3 líneas de tratamiento	11 (13.3%)	5 (18.5%)	0.71
Inmunoterapia < 3 meses	17 (20.5%)	6 (22.2%)	1.00
Tres o más eventos infecciosos	45 (54.2%)	11 (40.7%)	0.32
Bacteriemia	56 (67.5%)	18 (66.6%)	0.93
Infección por <i>C. difficile</i>	13 (15.6%)	1 (3.7%)	0.10
Neutropenia > de 35 días	21 (25.3%)	10 (37%)	0.23
Aislamiento microbiológico MDR	20 (24.1%)	5 (18.5%)	0.73
Resistencia a carbapenémicos	10 (12%)	8 (29.6%)	0.06
IFI	42 (50.6%)	18(66.7%)	0.21
Uso > de 3 antibióticos	61 (73.5%)	24 (88.9%)	0.16
Más de 15 días de antibiótico	15 (18.1%)	4 (14.8%)	0.92
SOFA mayor a 6	24 (28.9%)	25 (92.6%)	0.00*
Choque séptico	24 (28.9%)	23 (85.2%)	0.00*
Ingreso a UCI	13 (15.7%)	16 (59.4%)	0.00*
Uso de VMI	9 (10.8%)	18(66.7%)	0.00*

*Diferencia estadísticamente significativa

En la **Tabla 16** se muestra el análisis univariado de los pacientes que recibieron diferentes esquemas de quimioterapia comparando los que sobrevivieron con los que fallecieron. No se observan diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, aunque no alcanzó significancia estadística, se observó mayor proporción de pacientes que recibieron esquema FLAG-IDA en el grupo que falleció, y mayor proporción de pacientes que recibieron CALG-B y 7+ 3 en el grupo que sobrevivió.

Tabla 16. Análisis univariado en pacientes que recibieron diferentes esquemas de quimioterapia recibidos antes del episodios infeccioso comparando los que sobrevivieron con los que fallecieron

Variable	Vivos (n=83)	Defunciones (n=27)	Valor de p
HYPER-CVAD	20 (24.1%)	7 (25.9%)	1.00
FLAG-IDA	5 (6%)	3 (11.1%)	0.64
FLAG-VIDA	7(8.4%)	3 (11.1%)	0.97
CALG-B	18 (21.7%)	4 (14.8%)	0.61
HIDAC	21 (25.3%)	6 (22.2%)	0.94
BFM	2 (2.4%)	1 (3.7%)	1.00
POMP	4 (4.8%)	1 (3.7%)	1.00
7+3	15 (18.1%)	3 (11.1%)	0.58

La **Tabla 17** muestra el análisis univariado comparando los pacientes que presentaron choque séptico con los que no lo presentaron. El grupo que presentó choqué séptico presentó significativamente más IFIs ($p=0.008$), mayor proporción de pacientes con uso de más de 3 antibióticos ($p=0.004$) y administración de antibióticos por más de 10 días ($p=0.03$). Aunque no alcanzó significancia estadística se observó que en el grupo de choque séptico se tuvo aislamiento del doble de aislamientos MDR y resistentes a carbapenémicos.

Tabla 17. Análisis univariado de factores de riesgo en pacientes con leucemias agudas que recibieron quimioterapia comparando pacientes con y sin choque séptico

Variable	Sin choque séptico (n=63)	Con choque séptico (n=47)	Valor de p
Edad < 50 años	52 (82.5%)	35 (74.5%)	0.42
LAM	36 (57.1%)	26(55.3%)	1.00
>3 líneas de tratamiento	10 (15.9%)	6 (12.8%)	0.85
Inmunoterapia < 3 meses	13 (20.6%)	10 (21.3%)	1.00
Tres o más eventos infecciosos	29 (46%)	27 (54%)	0.23
Bacteriemia	40 (63.4%)	34 (72.3%)	0.32
Infección por <i>C. difficile</i>	7 (11.1%)	7 (14.9%)	0.55
Neutropenia > de 35 días	17 (26.9%)	14 (29.7%)	0.74
Aislamiento microbiológico MDR	10 (15.9%)	15 (31.9%)	0.07
Resistencia a carbapenémicos	7 (11.1%)	11 (23.4%)	0.14
IFI	27 (42%)	33 (70.2%)	0.008*
Uso > de 3 antibióticos	42 (66.7%)	43 (91.5%)	0.004*
Más de 10 días de antibiótico	25 (39.7%)	29 (61.7%)	0.03*

SOFA mayor a 4	57 (90.5%)	46(97.9%)	0.23
Ingreso a UCI	1 (1.6%)	28 (59.6%)	0.00*
Uso de VMI	2 (3.2%)	25 (53.2%)	0.00*
Muerte	4 (6.3%)	23 (48.9%)	0.00*

*Diferencia estadísticamente significativa

En la **Tabla 18** se muestran los diferentes esquemas de quimioterapia comparando los pacientes con o sin choque séptico. No se observan diferencias significativas. Se observó tendencia a mayor proporción de pacientes con choque séptico en aquellos que recibieron FLAG-IDA, FLAG-VIDA, HIDAC, HYPER-CVAD y 7+3.

Variable	Sin choque séptico (n=63)	Con choque séptico (n=47)	Valor de p
HYPER-CVAD	12 (19%)	15 (31.9%)	0.18
FLAG-IDA	2 (3.2%)	6 (12.8%)	0.12
FLAG-VIDA	4 (6.3%)	6 (12.8%)	0.41
CALG-B	16 (25.4%)	6 (12.8%)	0.16
HIDAC	11 (17.5%)	16 (34%)	0.07
BFM	1 (1.6%)	2 (4.3%)	0.79
AZA-VENETO	7 (11.1%)	2 (4.3%)	0.34
POMP	5 (7.9%)	0	0.13
7+3	8 (12.7%)	10 (21.3%)	0.34

La **tabla 19** muestra el análisis univariado comparando pacientes que ingresaron a UCI con aquellos que no ingresaron. La presencia de choque séptico ($p=0.00$), uso de VMI ($p=0.00$), muerte ($p=0.00$), uso de tres o más antibióticos ($p=0.03$) y la duración de antibióticos mayor a 10 días ($p=0.01$) fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes con ingreso a UCI. Las IFIs y la duración de neutropenia mayor a 2 semanas mostraron tendencia a ser mayor en el grupo con ingreso a UCI.

Tabla 19. Análisis univariado comparando pacientes con y sin ingreso a unidad de cuidados intensivos

Variable	Sin ingreso a UCI (n=81)	Ingreso a UCI (n=29)	Valor de p
Edad < 50 años	65 (80.2%)	22 (75.9%)	0.61
LAM	47 (58%)	15 (51.7%)	0.71
>3 líneas de tratamiento	11 (13.6%)	5 (17.2%)	0.86
Inmunoterapia < 3 meses	16 (19.8%)	7 (24.1%)	0.81
Tres o más eventos infecciosos	40 (49.4%)	16 (55.2%)	0.75
Neutropenia >2 semanas	55 (67.9%)	22 (75.9%)	0.58
Aislamiento microbiológico MDR	19 (23.5%)	6 (20.7%)	0.96
Resistencia a carbapenémicos	14 (17.3%)	4 (13.8%)	0.88
IFI	40 (49.4%)	20 (69%)	0.11
Uso > de 3 antibióticos	58 (71.6%)	27 (93.1%)	0.03*
Más de 10 días de antibiótico	9 (11.1%)	10 (34.5%)	0.01*
SOFA mayor a 4	74 (91.4%)	29 (100%)	0.23
Choque séptico	19 (23.5%)	28 (96.6%)	0.00*
Uso de VMI	3 (3.7%)	24 (82.8%)	0.00*
Muerte	11 (13.6%)	16 (55.2%)	0.00*

*Diferencia estadísticamente significativa

La **tabla 20** muestra el análisis univariado comparando pacientes con aislamiento de microorganismos resistentes a carbapenémicos con aquellos en quienes no se aislaron. La presencia de bacteriemia ($p=0.007$), infección por *C. difficile* ($p=0.00$) y neutropenia mayor a 42 días fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes con microorganismos resistentes a carbapenémicos.

Tabla 20. Análisis univariado comparando pacientes con y sin aislamiento de microorganismos resistentes a carbapenémicos

Variable	Sin MOO Re a Carbapenemicos	Con MOO Re a Carbapenemicos	Valor de p
Bacteriemia	57(61.9%)	17 (94%)	0.007
Infección por <i>C. difficile</i>	7 (7.6%)	7 (38.8%)	0.00
3 o más eventos infeccioso	47 (51%)	9 (50%)	0.93
Más de 3 líneas de tratamiento	14 (15.2%)	2 (11.1%)	0.65
Más de 42 días de neutropenia	14 (15.2%)	8 (44.4%)	0.005

La **figura 5** muestra la media de días de neutropenia comparando pacientes sin y con aislamiento de microorganismos resistentes a carbapenémicos. La media de días de neutropenia fue mayor en los pacientes que tuvieron aislamiento de microorganismos resistentes a carbapenémicos con una duración de 35 días (RIQ 23-49 días) comparada con los que no tuvieron aislamiento de microorganismo resistentes a carbapenémicos de 29 días (RIQ 23-25 días).

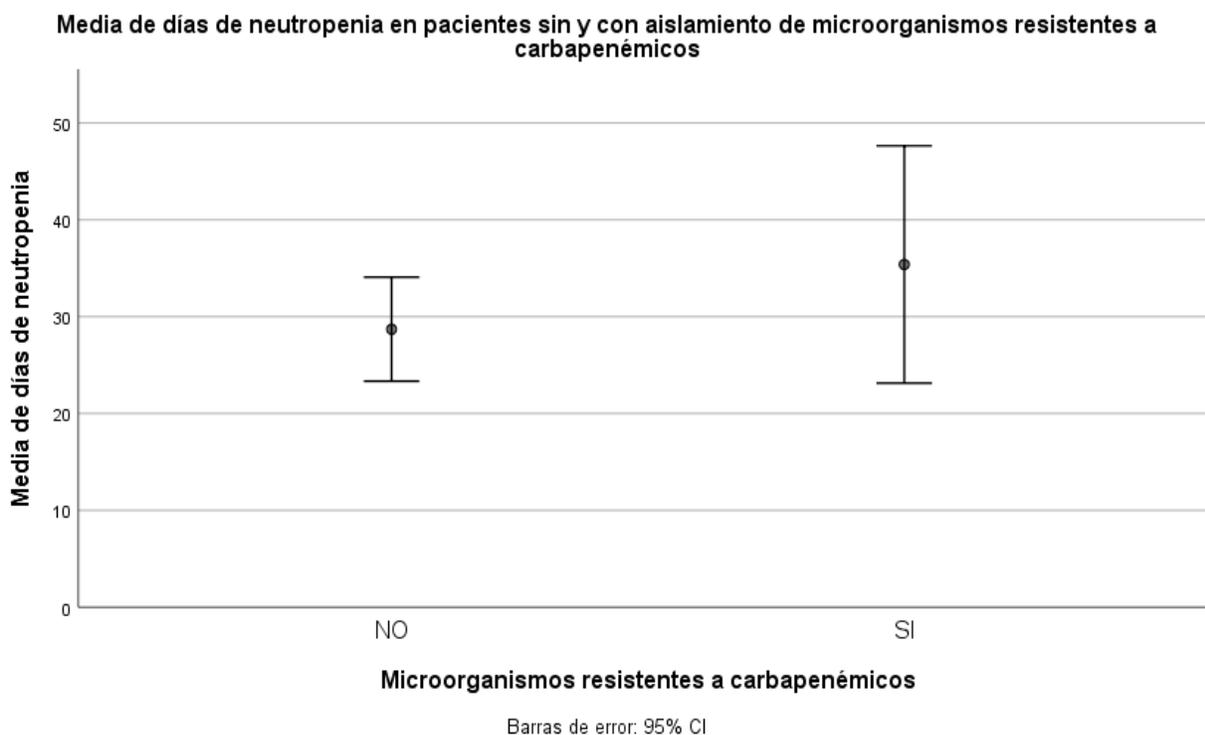


Figura 5. Media de días de neutropenia en pacientes sin y con aislamiento de microorganismo resistentes a carbapenémicos.

En la **Tabla 21** se muestran los diferentes esquemas de quimioterapia comparando los pacientes con y sin aislamiento de microorganismos resistentes a carbapenémicos. Se encontró que el haber recibido esquema de quimioterapia con FLAG-IDA $p=0.03$ fue estadísticamente significativo para tener infecciones por microorganismos resistentes a carbapenémicos.

Tabla 21. Análisis univariado en pacientes con leucemias agudas comparando esquemas de quimioterapia en pacientes con y sin aislamiento de microorganismos resistentes a carbapenémicos

Variable	Sin MOO Re a Carbapenemicos	Con MOO Re a Carbapenemicos	Valor de p
HYPER-CVAD	23 (25%)	4 (22.2%)	1
FLAG-IDA	4 (4.3%)	4 (22.2%)	0.03
FLAG-VIDA	10 (10.9%)	0	0.30
CALG-B	17 (18.5%)	5 (27.8%)	0.56
HIDAC	24 (26.1%)	3 (16.7%)	0.58
BFM	2 (2.2%)	1 (5.6%)	0.98
POMP	4 (4.3%)	1 (5.6%)	1
7+3	16 (17.4%)	2 (11.1%)	0.75

El análisis de regresión logística para aislamiento de microorganismos resistentes a carbapenémicos mostró que los pacientes que recibieron quimioterapia con FLAG-IDA OR 10.92, p=0.019 tuvieron un riesgo significativamente mayor para tener infecciones por microorganismos resistentes a carbapenémicos. El haber recibido más de 3 líneas de tratamiento y el haber presentado más de 3 eventos infecciosos aumento el riesgo de infecciones por microorganismos resistentes a carbapenémicos pero sin alcanzar significancia estadística. **Tabla 22**

Tabla 22. Análisis de regresión logística para aislamiento de bacterias resistentes a carbapenémicos

Variable	OR	IC	Valor de p
LMA/LLA	0.15	(0.03-0.74)	0.020
> 3 líneas de tratamiento	3.83	(0.52-28.3)	0.187
> 3 eventos infecciosos	1.08	(0.29-4.04)	0.901
Neutropenia > 35 días	0.47	(0.12-1.87)	0.292
IFI	0.24	(0.56-1.05)	0.059
>15 días de antibiótico	0.33	(0.84-1.30)	0.115
FLAG-IDA	10.92	(1.48-80.65)	0.019*
Choque séptico	0.89	(0.256-3.10)	0.857

*Diferencia estadísticamente significativa

El análisis de regresión logística para choque séptico no mostró diferencias estadísticamente significativas.

Aquellos con más de 3 líneas de tratamiento, neutropenia por más de 35 días y SOFA más de 4 puntos aumentaron el riesgo de para choque séptico pero sin alcanzar significancia estadística. **Tabla 23**

Tabla 23. Análisis de regresión logística para choque séptico			
Variable	OR	IC	Valor de p
LMA/LLA	0.49	0.14-1.68	0.26
> 3 líneas de tratamiento	2.48	0.44-13.78	0.29
> 3 eventos infecciosos	0.30	0.08-1.04	0.59
Neutropenia > 35 días	1.1	0.30-4.05	0.87
Bacteriemia	0.98	0.29-3.23	0.97
Resistencia a carbapenémicos	0.52	0.12-2.26	0.38
IFI	0.32	0.09-1.18	0.88
>15 días de antibiótico	0.71	0.15-3.35	0.67
SOFA > 4	1.26	0.10-14.77	0.85
VMA	0.01	0.00-0.09	0.00
MDR	0.25	0.07-0.85	0.27

En el análisis de regresión logística para mortalidad se observó que el haber utilizado más de 15 días antibiótico incremento 8.8 veces la mortalidad con diferencia estadísticamente significativa ($p=0.025$). El haber presentado bacteriemia y más de tres eventos infeccioso incrementó la mortalidad a 2.5 y 4.4 veces respectivamente pero sin alcanzar significancia estadística. Destaca que el haber recibido 3 o más líneas de tratamiento, el aislamiento de microorganismos resistentes a carbapenémicos, la presencia de choque séptico y la ventilación mecánica asistida fueron factores protectores para mortalidad. **Tabla 24**

Tabla 24. Análisis de regresión logística para mortalidad			
Variable	OR	IC	Valor de p
LMA/LLA	1.28	0.33-4.94	0.718
> 3 líneas de tratamiento	0.20	0.03-1.26	0.88
> 3 eventos infecciosos	4.42	0.97-20	0.057
Neutropenia > 35 días	0.37	0.74-1.87	0.234
Bacteriemia	2.54	0.50-12.81	0.277
Resistencia a carbapenemicos	0.23	0.43-1.33	0.102
IFI	1.45	0.30-7.1	0.637
>15 días de antibiótico	8.86	1.32-60.9	0.025
SOFA > 4 puntos	0.00	0.00	0.999
Choque séptico	0.07	0.12-0.42	0.004
VMA	0.07	0.01-0.36	0.001

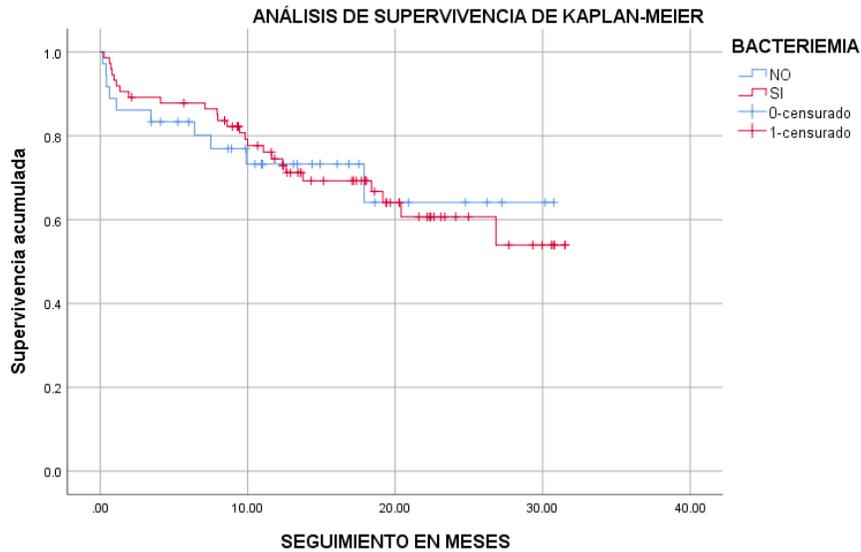


Figura 6. Media de supervivencia de 22.3 meses (IC95% 17.9-26.7) en pacientes sin bacteriemia y 22.5 meses (IC95% 19.7-25.3) con bacteriemia con $p=0.85$

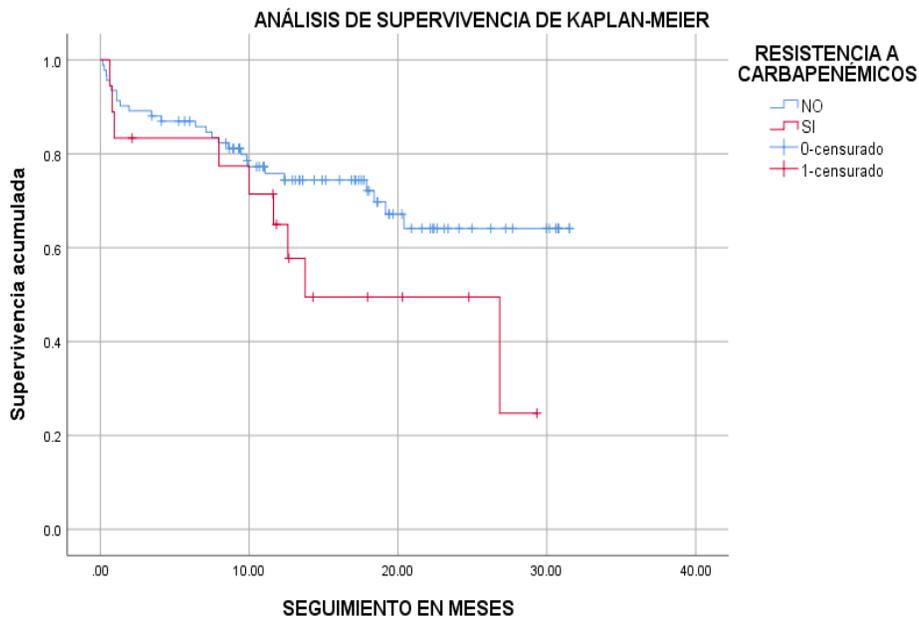


Figura 7. Media de supervivencia de 23.4 meses (IC95% 20.9-26) en pacientes sin aislamiento resistente a carbapenémicos y 17.8 meses (IC95% 12.5-23.2) en aquellos con aislamiento de microorganismo resistente a carbapenémicos con $p=0.10$

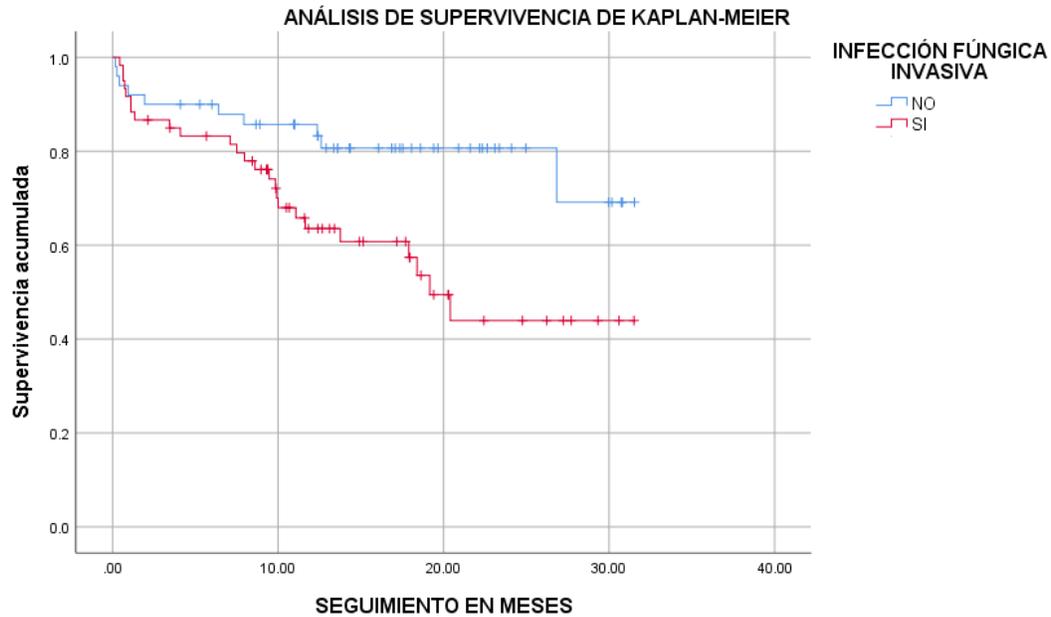


Figura 8. Media de supervivencia de 25.9 meses (IC95% 22.7-29) en pacientes sin IFI y 19.5 meses (IC95% 16.1-22.9) en aquellos con IFI con p=0.01

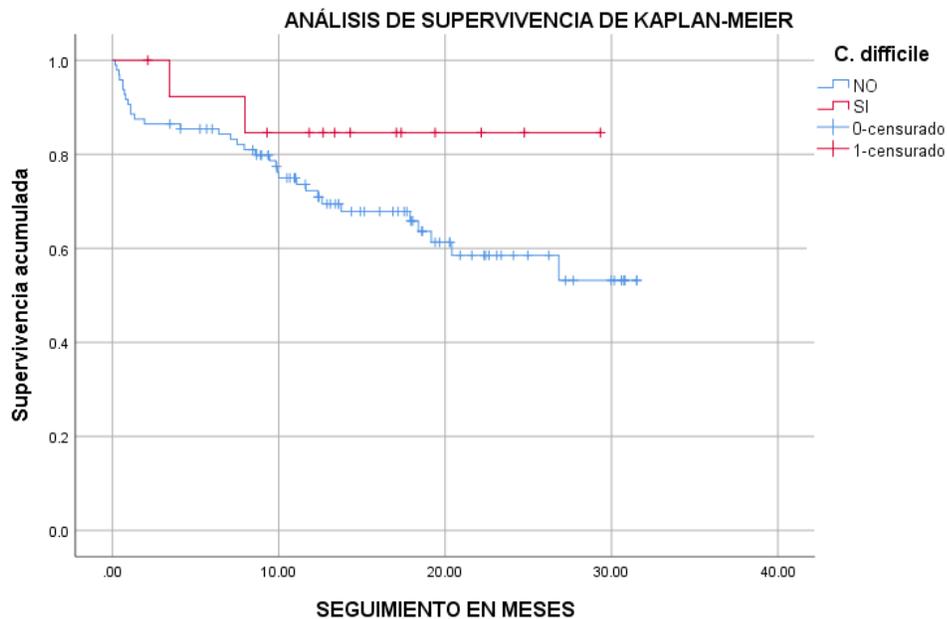


Figura 9. Media de supervivencia de 21.9 meses (IC95% 19.2-24.5) en pacientes sin *C. difficile* y 25.6 meses (IC95% 21-30.3) en aquellos con *C. difficile* con p=0.18

XVI.-DISCUSIÓN

En este estudio se describe los eventos infecciosos en pacientes con leucemia aguda que reciben quimioterapia, fue posible analizar los factores asociados a eventos adversos infecciosos como el aislamiento de bacterias resistentes a carbapenémicos así como los factores asociados a muerte.

Los esquemas de tratamiento para leucemias agudas son altamente mielotóxicos y se asocian a neutropenia profunda, lo cual condiciona que este grupo de pacientes tengan infecciones graves, hospitalizaciones prolongadas y exposición prolongada a antimicrobianos.

La leucemia mieloide aguda es el tipo de leucemia más común, se presenta hasta en un 80% entre los adultos. En este estudio encontramos que menos de la mitad (45.8%) de los pacientes tuvieron diagnóstico de leucemia mieloide aguda y el resto de los pacientes tuvieron diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.

El consenso de leucemia mieloide aguda en México reportó una mediana de edad en el momento del diagnóstico de 67 años con mayor predominio en el género masculino (**Arana-Luna, 2019**). La supervivencia global a los 5 años para pacientes jóvenes es del 55% comparado con pacientes de la tercera edad que va del 8 al 17% (**Kantarjian, 2021**). En leucemia linfoblástica aguda, la mediana de edad al diagnóstico es de 14 años y hasta un 60% de los pacientes es diagnosticado antes de los 20 años. La supervivencia global a los 5 años para adultos es del 30% y del 40% para adultos mayores (**Shilpa Paul, 2016**). La mediana de edad de la población de este estudio fue de 33 años (rango de 18-72 años) menor a la reportada en los estudios publicados de los países de ingresos altos, siendo poco común en pacientes menores de 45 años y con mayor predominio en mujeres. En un estudio retrospectivo en la India, en 121 pacientes con diagnóstico reciente de LMA candidatos a quimioterapia intensiva, la mediana de edad de la cohorte fue de 30 años, algo que puede explicar esta diferencia en la edad es que los adultos mayores no buscan atención médica. La mediana de edad encontrada en éste estudio fue de 33 años (RIQ 18-72) y el 63% (n=57) de la población eran mujeres, hallazgos que equiparan a los encontrados en países en vías de desarrollo (**Jain, 2020**).

La leucemia linfoblástica aguda tiende a tener más factores de riesgo y más comorbilidades a

su diagnóstico. **(Shilpa Paul, 2016)**. El 16% de nuestra población tenía como antecedente diabetes mellitus y el 15% hipertensión arterial. En un estudio observacional prospectivo de 55 pacientes realizado en la India en pacientes con LMA, con una mediana de edad de 47 años, el 36.3 % tenían una o más comorbilidades, siendo la más común hipertensión arterial (29%), seguida de diabetes mellitus (9%), y esta última se asoció con un riesgo incrementado de mortalidad. **(Kundan, 2021)**. El porcentaje de comorbilidades de nuestra población es menor respecto a la citada, muy probablemente por la diferencia de edad, nuestra población es más joven (47 vs 30 años).

Todos los pacientes incluidos en éste estudio recibieron quimioterapia y todos desarrollaron complicaciones infecciosas.

Las infecciones pueden ser la causa de muerte hasta en el 66% de los casos durante la inducción **(Kundan 2021)**. En nuestro estudio se observó una mortalidad de 25% a los 30 días, y la principal causa de muerte fue infecciosa en el 73% de los casos. Además los pacientes con leucemias agudas comúnmente requieren ingreso a unidad de cuidados intensivos. En un estudio que incluyó a 43, 249 pacientes con LMA hospitalizados por cualquier causa identificaron que el 26.1% requirieron ingreso a UCI. Los factores de riesgo asociados fueron edad menor a 80 años (OR = 1.56), sepsis (OR=4.61), infección fúngica (OR=1.24) y neumonía (OR=1.73). La mortalidad fue más alta para quienes requirieron ingreso a UCI, 43.1% vs 9.3%. **(Anna B, 2017)**. En nuestro estudio también el 26% de pacientes tuvieron ingreso a UCI, y el análisis univariado mostró que el uso de tres o más antibióticos ($p=0.03$) y la administración por más de 10 días de antibióticos ($p=0.01$) se asoció a ingreso a UCI. Similar a lo reportado en nuestro estudio, en un análisis retrospectivo en EE. UU. En 330 pacientes con LMA, el 29% ameritó ingreso a UCI, sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad, sexo o raza entre los grupos que ingresaron y que no ingresaron a UCI. De los pacientes que ingresaron a UCI, 49% requirieron manejo avanzado de la vía aérea y el 47% ameritó vasopresor **(Slavin, 2019)**. En nuestro estudio tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la edad. El 93 % de los pacientes que ingresaron a UCI ameritaron VMA, porcentajes más altos que los reportados en la literatura muy probablemente debido a que poco más de la mitad de los focos infecciosos identificados fueron

de origen pulmonar. Casi la mitad de los pacientes que recibieron quimioterapia presentaron choque séptico por lo menos en alguna línea o ciclo de tratamiento.

Los pacientes que reciben quimioterapia altamente citotóxica tienen daño a la mucosa, lo que favorece el riesgo de infección invasiva por bacterias u hongos colonizadores **(Arana-Luna 2019)**.

La fiebre y neutropenia representa una de las complicaciones más comunes asociadas a la quimioterapia y se considera una emergencia oncológica. Aunque con frecuencia no se identifica el foco infeccioso, la inmunosupresión severa secundaria a la administración de quimioterapia resulta en un alto riesgo de infecciones virales, fúngicas y bacterianas **(Kundan, 2021)**

Los estudios de fiebre y neutropenia secundaria a quimioterapia en los pacientes con leucemias agudas reportan una incidencia del 80.2%. **(Hideaki, 2018)**. Nosotros encontramos que el 90.9% de los pacientes que recibieron quimioterapia presentaron fiebre y neutropenia por lo menos en una ocasión con una media de días de neutropenia de 25 días (RIQ 1-130). En un estudio recientemente publicado en Japón con el objetivo de comparar las características clínicas de neutropenia febril y bacteriemias en pacientes con LMA que recibieron trasplante de células hematopoyéticas y pacientes que recibieron quimioterapia, se encontró que la duración de la fiebre y neutropenia para fase de inducción fue de 26.5 días y 19 días para fase de consolidación comparado con los pacientes que recibieron TCH quienes presentaron una mediana de 9 días. **(Nozomu, 2023)**. En un estudio observacional prospectivo realizado en la India en pacientes con diagnóstico reciente de LMA la duración de fiebre y neutropenia fue de 11.2 días. El número de días fue inversamente proporcional asociado a la supervivencia global. Sin embargo, cuando se comparó FYN en el día 10 y en el día 25 no se encontró significancia estadística **(Kundan 2021)**. El análisis univariado de nuestro estudio no mostró una relación con significancia estadística entre la duración de la neutropenia y mortalidad.

Encontramos un alto porcentaje de bacteriemias (62%), porcentaje que se duplica en comparación a los reportes de literatura. En un estudio de 2,142 pacientes con fiebre y neutropenia bajo quimioterapia, solo en el 23% de los pacientes se documentó bacteriemia

(Klastersky 2007), notablemente los índices de bacteriemia fueron más altos entre los pacientes con leucemia aguda en el 34% de los pacientes estudiados. Cabe mencionar que en la actualidad los métodos de hemocultivos automatizados han mejorado el rendimiento de los hemocultivos.

Nuevamente es en los países en de ingreso medios y bajos en donde se reportan mayor índice de bacteriemias. La India cuenta con reportes que hasta el 47.3% de los pacientes con LMA en quimioterapia desarrollaron bacteriemia, ya utilizando métodos de detección para hemocultivos automatizados y actualizados. **(Kundan, 2021)**.

El estudio de Garcia-Vidal, tuvo como objetivo evaluar los factores de riesgo asociados a mortalidad en las bacteriemias en pacientes con leucemias agudas. Se documentaron 589 episodios de bacteriemias en 357 pacientes de los cuales 55% fueron causados por bacterias Gram positivas (*Staphylococcus coagulasa-negativos* en 35.7%, *Enterococcus spp* en 10.8%) y 43.5% por bacilos gram negativos (*E. coli* en 21% y *P. aeruginosa* en 12%). Identificaron que 110 (18.7%) microorganismos eran MDR, especialmente PA-MDR (7%). En éste estudio la edad (OR 3.1), la enfermedad pulmonar crónica (OR 4.8), el estado de choque (OR 3.8), la infección pulmonar (OR 3.6) y las infecciones por PA-MDR con tratamiento inapropiado (12.8) se relacionaron con incremento en la mortalidad.

En nuestro estudio se documentaron un total de 119 bacteriemias en 110 pacientes, representando al 35.4% del total de los episodios infecciosos. Casi la mitad, el 47% presentó bacteriemia asociada a daño a barreras mucosas (DBM). En contraste con los reportes actuales de los microorganismos causantes de bacteriemia en pacientes con leucemias agudas, las principales bacterias fueron BGN (27%). *E. coli* en un 17.6%, seguido de *Klebsiella spp* en un 5.7% y *Pseudomonas aeruginosa* en un 2.1%. Se documentó en un bajo porcentaje (5.1%) de CPG, principalmente por *Streptococcus spp* (2.4%). Además se identificó resistencia de tipo BLEE en el 24% en los aislamiento microbiológicos, seguida de una importante resistencia a carbapenémicos (17.2%). El aislamiento de bacterias multidrogoresistentes (resistentes a oxacilina y tipo BLEE) incrementó 3.6 veces la mortalidad, aunque este resultado no mostró una diferencia significativa.

Un estudio exploró las características asociadas a los desenlaces clínicos en paciente con leucemias agudas con bacteriemia por *P.aeruginosa* y analizó factores asociados a bacteriemia causados por cepas multidrogoresistentes (MDR) o resistentes a carbapenémicos. De las 293 cepas aisladas el 8.8% fueron resistentes a carbapenémicos y el 13% fueron MDR. En el análisis multivariado se demostró que el uso previo de carbapenémicos (OR 4.7), quinolonas (OR 2.8) y piperacilina-tazobactam (OR 2.4) y el TCH (OR, 3.1) fueron factores de riesgo para *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos. **(Zhao, 2020)**.

Los estudios en pacientes con LMA que buscan la asociación entre la administración de FLAG IDA y los desenlaces infecciosos, únicamente reportan duración de neutropenia, porcentaje de pacientes que desarrollan bacteriemia y mortalidad, más no se ha reportado la asociación entre FLAG IDA y el aislamiento de bacterias resistentes a carbapenémicos **(Matthew E, 2020)**. En nuestro estudio destaca la asociación entre la administración de FLAG-IDA y un riesgo significativamente aumentado a 10 veces para tener infecciones por microorganismo resistentes a carbapenémicos.

También se observó que la media de supervivencia en pacientes en quienes se aislaron microorganismo resistentes a carbapenémicos fue menor comparada con pacientes sin aislamiento resistente a carbapenémicos de 17.8 (IC95% 12.5-23.2) y 23.4 (IC95% 20.9-26) meses respectivamente. Además se observó en el análisis de regresión logística para mortalidad que el haber utilizado más de 15 días antibiótico incremento 8.8 veces la mortalidad con una diferencia estadísticamente significativa.

XVII. CONCLUSIONES

Éste estudio demostró que los pacientes diagnosticados con leucemias agudas y que recibieron quimioterapia, en su mayoría presentaron fiebre y neutropenia profunda con un elevado número de episodios infecciosos, siendo las bacteriemias una proporción importante, además que de estas en más de la tercera parte se aislaron microorganismo resistentes a carbapenémicos. Destaca la asociación entre la administración de FLAG-IDA y un riesgo significativamente aumentado para tener infecciones por microorganismo resistentes a carbapenémicos así como el uso de más de 15 días de antibióticos aumento considerablemente el riesgo de muerte.

XIX. REFERENCIAS

1. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2020;395(10230):1146–62.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391–405.
3. Arana-Luna LL, Alvarado-Ibarra M, Silva-Michel LG, Morales-Maravilla A, González-Rubio MDC, Chávez-Aguilar LA, et al. Consensus in acute myeloid leukemia in Mexico. *Gac Med Mex.* 2022;158(M3):M1–48.
4. Demichelis-Gómez R, Zapata-Canto N, Leyto-Cruz F, Terreros-Muñoz E, Carrillo A, Montañó-Figueroa E, et al. Acute myeloid leukemia in Mexico: The specific challenges of a developing country. Results from a multicenter national registry. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020 ;20(6):e295–303.
5. Cannas G, Pautas C, Raffoux E, Quesnel B, de Botton S, de Revel T, et al. Infectious complications in adult acute myeloid leukemia: analysis of the Acute Leukemia French Association-9802 prospective multicenter clinical trial. *Leuk Lymphoma.* 2012;53(6):1068–76.
6. On S, Rath CG, Lan M, Wu B, Lau KM, Cheung E, et al. Characterisation of infections in patients with acute myeloid leukaemia receiving venetoclax and a hypomethylating agent. *Br J Haematol.* 2022;197(1):63–70.
7. Maschmeyer G, Bullinger L, Garcia-Vidal C, Herbrecht R, Maertens J, Menna P, et al. Correction: Infectious complications of targeted drugs and biotherapies in acute leukemia. Clinical practice guidelines by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the International Immunocompromised Host Society (ICHHS) and the European Leukemia Net (ELN). *Leukemia [Internet].* 2022;36(5):1450.

8. Zhao Y, Lin Q, Liu L, Ma R, Chen J, Shen Y, et al. Risk factors and outcomes of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection in adult patients with acute leukemia. *Clin Infect Dis*. 2020;71(Suppl 4):S386–93.
9. Conn JR, Catchpoole EM, Runnegar N, Mapp SJ, Markey KA. Low rates of antibiotic resistance and infectious mortality in a cohort of high-risk hematology patients: A single center, retrospective analysis of blood stream infection. *PLoS One*. 2017;12(5):e0178059.
10. Ghosh S, Chakraborty M, Samanta S, et al. Analysis of blood stream infections, antibiograms and clinical outcomes in haematological patients with febrile neutropenia: data from a tertiary care haematology institute in India. *Ann Hematol*. 2021;100(2):395-403.
11. Mishra K, Kumar S, Ninawe S, et al. The clinical profile, management, and outcome of febrile neutropenia in acute myeloid leukemia from resource constraint settings. *Ther Adv Infect Dis*. 2021;8:20499361211036592.
12. Halpern AB, Culakova E, Walter RB, Lyman GH. Association of Risk Factors, Mortality, and Care Costs of Adults With Acute Myeloid Leukemia With Admission to the Intensive Care Unit. *JAMA Oncol*. 2017;3(3):374-381. Slavin SD, Fenech A, Jankowski AL, et al. Outcomes for older adults with acute myeloid leukemia after an intensive care unit admission. *Cancer*. 2019;125(21):3845-3852
13. Pohlen M, Thoennissen NH, Braess J, et al. Patients with Acute Myeloid Leukemia Admitted to Intensive Care Units: Outcome Analysis and Risk Prediction [published correction appears in *PLoS One*. 2018 Jan 2;13(1):e0190802]. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160871.
14. Zhao Y, Lin Q, Liu L, et al. Risk Factors and Outcomes of Antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infection in Adult Patients With Acute Leukemia. *Clin Infect Dis*. 2020;71(Suppl 4):S386-S393.

15. Jain H, Rengaraj K, Sharma V, et al. Infection Prevalence in Adolescents and Adults With Acute Myeloid Leukemia Treated in an Indian Tertiary Care Center. *JCO Glob Oncol*. 2020;6:1684-1695.
16. Yoshino N, Kimura SI, Matsuoka A, et al. Clinical features of febrile neutropenia and bloodstream infection in autologous hematopoietic cell transplantation: Comparison to those in intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia. *J Infect Chemother*. 2023;29(4):384-390.
17. Garcia-Vidal C, Cardozo-Espinola C, Puerta-Alcalde P, et al. Risk factors for mortality in patients with acute leukemia and bloodstream infections in the era of multiresistance. *PLoS One*. 2018;13(6):e0199531.
18. Westhus J, Noppeney R, Dührsen U, Hanoun M. FLAG salvage therapy combined with idarubicin in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(4):1014-1022.
19. Guijarro F, Bataller A, Diaz-Beyá M, et al. Long-term outcomes in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia and other high-risk myeloid malignancies after undergoing sequential conditioning regimen based on IDA-FLAG and high-dose melphalan. *Bone Marrow Transplant*. 2022;57(8):1304-1312.
20. Tenold ME, Moskoff BN, Krishnan R, et al. Retrospective Analysis of Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia Treated with FLAG at a Comprehensive Cancer Center. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21(7):e611-e618.