



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

**RIESGO DE INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA USANDO
PROFILAXIS CON POSACONAZOL VERSUS OTROS AZOLES
EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA QUE
RECIBEN TRASPLANTE DE PROGENITORES
HEMATOPOYÉTICOS EN EL HOSPITAL NACIONAL
EDGARDO REBAGLIATI MARTINS EN EL PERIODO MAYO
2017 A MAYO 2022**

**RISK OF INVASIVE FUNGAL INFECTION USING
PROPHYLAXIS WITH POSACONAZOLE VERSUS OTHER
AZOLES IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA
WHO RECEIVED HEMATOPOIETIC CELL-CELL
TRANSPLANTATION AT HOSPITAL NACIONAL EDGARDO
REBAGLIATI MARTINS FROM MAY 2017 TO MAY 2022**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA**

AUTOR

YAMILA VALERIA HEREDIA ORBEGOSO

ASESOR

DANIEL RUBÉN DEL CARPIO JAYO

LIMA - PERÚ

2022

RIESGO DE INFECCIÓN FUNGICA INVASORA USANDO PROFILAXIS CON POSACONAZOL VERSUS OTROS AZOLES EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA QUE RECIBEN TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL HOSPIT

INFORME DE ORIGINALIDAD

22%

INDICE DE SIMILITUD

22%

FUENTES DE INTERNET

3%

PUBLICACIONES

6%

TRABAJOS DEL
ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

repositorio.urp.edu.pe

Fuente de Internet

4%

2

repositorio.upch.edu.pe

Fuente de Internet

3%

3

creativecommons.org

Fuente de Internet

2%

4

repositorio.unu.edu.pe

Fuente de Internet

2%

5

pesquisa.bvsalud.org

Fuente de Internet

1%

6

repositorioacademico.upc.edu.pe

Fuente de Internet

1%

7

hdl.handle.net

Fuente de Internet

1%

Submitted to Universidad Santo Tomas

8	Trabajo del estudiante	1 %
9	Submitted to Universidad Católica Nordestana Trabajo del estudiante	1 %
10	Submitted to BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA BIBLIOTECA Trabajo del estudiante	1 %
11	C. Figueras, C. Díaz de Heredia, J.J. García, M. Navarro, J. Ruiz-Contreras, R. Rossich , J. Rumbao , M.A. Frick, E.M. Roselló. "Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre diagnóstico y tratamiento de la candidiasis invasiva", Anales de Pediatría, 2011 Publicación	1 %
12	Submitted to Universidad de Deusto Trabajo del estudiante	1 %
13	repositorioinstitucional.uabc.mx Fuente de Internet	< 1 %
14	repository.unab.edu.co Fuente de Internet	< 1 %
15	www.cochrane.org Fuente de Internet	< 1 %
16	Sonia Fontes Figueredo , Maria Jose Guardia Mattar , Ana Cristina Freitas de Vilhena Abrao .	< 1 %

"Hospital Amigo da Criança: prevalência de aleitamento materno exclusivo aos seis meses e fatores intervenientes", Revista da Escola de Enfermagem da USP, 2013

Publicación

17	www.alfabeta.net Fuente de Internet	< 1 %
18	catalogoinsp.mx Fuente de Internet	< 1 %
19	www.msmanuals.com Fuente de Internet	< 1 %
20	www.researchgate.net Fuente de Internet	< 1 %
21	doaj.org Fuente de Internet	< 1 %
22	docplayer.es Fuente de Internet	< 1 %
23	renati.sunedu.gob.pe Fuente de Internet	< 1 %
24	tesis.ucsm.edu.pe Fuente de Internet	< 1 %
25	worldwidescience.org Fuente de Internet	< 1 %
26	www.cochranelibrary.com Fuente de Internet	< 1 %

27

www.sefh.es

Fuente de Internet

< 1%

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias

Apagado

Excluir bibliografía

Apagado

I. RESUMEN:

Las infecciones fúngicas invasoras (IFI) son una de las principales causas de complicaciones infecciosas en pacientes oncohematológicos y con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), generando el aumento no solo de la morbimortalidad sino también de los costos de atención y estancia hospitalaria. La población de mayor riesgo son los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) y que además reciben trasplante de progenitores hematopoyéticos, debido a que cursan con periodos de neutropenia profunda y prolongada. En la profilaxis de IFI, posaconazol ha demostrado superioridad respecto a otros azoles; esto es, lo que se determinará en este estudio; que el uso de posaconazol disminuye el riesgo de desarrollar IFI con relación a otros azoles, en los pacientes con LMA que reciben quimioterapia de inducción y son sometidos a trasplante alogénico de células madre en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) entre los años de mayo 2017 a mayo 2022.

Es un estudio de cohorte retrospectivo, se recopilará la información por medio de las historias clínicas en físico y/o virtual de todos los todos los pacientes adultos con diagnóstico de LMA que hayan recibido quimioterapia de inducción y se hayan sometido a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Mediante el análisis uni y multivariado se determinará la disminución del riesgo de desarrollar IFI con el uso de posaconazol.

Este estudio no tiene antecedentes en nuestro medio, específicamente en el HNERM.

Palabras clave: infección fúngica invasiva, posaconazol, leucemia mieloide aguda.

II. INTRODUCCIÓN:

Dentro del grupo de neoplasias hematológicas, la leucemia mieloide aguda (LMA), es la leucemia más común en adultos. Esta se produce en la médula ósea, debido a alteraciones genéticas en las células madre hematopoyéticas, lo que da como resultado una sobreproliferación de células neoplásicas clonales de células madre mieloides. (1)

El tratamiento estándar de los pacientes adultos con LMA en menores de 65 años es la quimioterapia intensiva y en mayores de 65 años se tendrá que evaluar el estado físico del paciente, sus comorbilidades y dependiendo de ello se planteará quimioterapia intensiva versus otras terapias de tratamiento. Dependiendo de la estratificación del riesgo y de la respuesta a la quimioterapia intensiva, se evaluará qué pacientes serían candidatos o se beneficiarían del trasplante de progenitores hematopoyéticos (autólogo o alogénico). (1,2)

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) causan una morbilidad y mortalidad sustanciales en paciente con LMA debido a que la función de los neutrófilos se encuentra alterada. Esto, asociado a la quimioterapia intensa, induce a una neutropenia prolongada (menos de 500 neutrófilos por más de 7 días), lo que conlleva a mayor riesgo de desarrollar IFI. A la fecha varios ensayos clínicos han establecido la profilaxis antimicótica con triazoles como el estándar de atención en pacientes con LMA y trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. (3)

La incidencia más alta de IFI sigue siendo en los pacientes con LMA donde puede alcanzar hasta un 24% sin profilaxis antifúngica (4). Las IFI más frecuentes son causadas por mohos a comparación de las IFI causadas por levaduras, siendo *Aspergillus spp.* el patógeno más común. (5,6)

Hoy en día, las pautas internacionales recomiendan la profilaxis antimicótica (AFP) basada en azoles porque ha demostrado ser eficaz en la prevención de IFI en pacientes neutropénicos a largo plazo, como ocurre en los pacientes con LMA y/o pacientes que se someten a trasplante de progenitores hematopoyéticos. (3, 4, 5)

Pese a todo lo expuesto, la profilaxis antifúngica no elimina por completo el riesgo de desarrollar IFI y el tratamiento como tal de las infecciones fúngicas invasoras una vez establecidas sigue siendo un desafío (5).

Los agentes antifúngicos triazólicos (fluconazol, itraconazol y posaconazol) se utilizan ampliamente para el tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras. Estos fármacos están indicados tanto para la profilaxis como para el tratamiento de la IFI, principal causa de morbi-mortalidad en pacientes con LMA o pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. (7)

El tratamiento gold estándar es el posaconazol oral en pacientes con LMA que reciben quimioterapia de inducción demostrando la disminución del riesgo de desarrollo de IFI en comparación con fluconazol o itraconazol (3)

El posaconazol se investigó con éxito en pacientes con LMA durante la quimioterapia de inducción y remisión, y redujo la incidencia de IFI del 8 al 2 %. Actualmente, el posaconazol es el tratamiento estándar mundial que salva vidas en esta población (6). La administración de posaconazol comienza durante los primeros días de la administración de quimioterapia y finaliza con la recuperación de la neutropenia en una dosis estándar de comprimidos de 300 mg una vez al día. (3,5)

El fluconazol fue el primer azol utilizado sistemáticamente para la quimioprofilaxis de las IFI. Debido a su alta actividad sistémica y baja toxicidad. Sin embargo, parece efectivo solo en dosis altas y no tiene cobertura contra mohos, además se ha asociado comúnmente a reacciones adversas, las cuales van desde intolerancia gástrica hasta hepatotoxicidad. (8,9,10)

Los ensayos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo evaluaron el fluconazol como profilaxis antimicótica para los receptores de progenitores hematopoyéticos, donde se demuestra que el fluconazol previene la infección de todas las especies de *Candida* excepto *C. Krusei*, pero este no tiene actividad contra mohos. (10,11)

Itraconazol, a diferencia del fluconazol, es activo contra mohos, como el *Aspergillus spp.* Se realizaron estudios para ver su efectividad y prevención contra mohos, demostrando ser superior al fluconazol, teniendo mejor protección contra mohos, pero una protección similar contra candidiasis. Sin embargo, el itraconazol tuvo una mayor incidencia de reacciones adversas como mayor hepatotoxicidad e intolerancia gastrointestinal, lo que limita su éxito como terapia profiláctica. (11,12)

Posaconazol, disponible para uso clínico desde 2007, es un azol oral de nueva generación. Este tiene actividad contra un amplio espectro de hongos, incluidos *Candida spp.* y *Aspergillus spp.* (4,10). El posaconazol ha demostrado ser clínicamente superior a otros triazoles en la prevención de IFI (especialmente aspergilosis) en pacientes con LMA o

sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. (13,14). Además, algunos modelos económicos informaron que la profilaxis con posaconazol es una estrategia rentable en comparación con los triazoles antiguos en pacientes de alto riesgo. (15,16)

En la actualidad, el posaconazol solo está disponible en formulación oral, y esto se ha asociado con una alta variabilidad de la biodisponibilidad del fármaco interpaciente e intrapaciente. La monitorización de los niveles plasmáticos del fármaco se debe realizar siempre que sea posible, en particular en pacientes con absorción gastrointestinal alterada (debido a diarrea, mucositis, ingesta oral deficiente y/o vómitos) o en pacientes que reciben fármacos que alteran la absorción o aumentan el aclaramiento de este fármaco como por ejemplo los inhibidores de la bomba de protones. (17)

El Hospital Edgardo Rebagliati Martins, es uno de los hospitales más grandes y referente centro trasplantador de progenitores hematopoyéticos a nivel nacional, presenta alta incidencia de pacientes con LMA que reciben tratamiento con quimioterapia intensa y son sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. Además, el hospital cuenta con todos los recursos necesarios y el financiamiento suficiente para brindar tratamiento altamente especializado de acuerdo con lo aprobado por el Instituto de Evaluación y Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) para esta enfermedad y su respectivo seguimiento con manejo de complicaciones, en este caso en mención, las infecciones fúngicas invasoras.

Pese a esto y a la evidencia en países extranjeros, en el Perú no se han encontrado estudios al respecto. Por esto, se torna relevante el indagar más en relación con el tema, corroborando que el posaconazol disminuye el riesgo de desarrollar IFI frente a otros azoles en nuestro medio y corroborar que lo que se reporta en la literatura también es relevante y factible de aplicar en nuestra realidad, con el fin de brindarle siempre lo mejor a nuestros pacientes con la mayor evidencia posible.

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

- El uso de posaconazol confiere menor riesgo de desarrollar infección fúngica invasora en relación a otros azoles, en pacientes con leucemia mieloide aguda que reciben quimioterapia de inducción y son sometidos a trasplante alogénico de células madre en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre los años de mayo 2017 a mayo 2022.

2. OBJETIVO GENERAL

- Determinar si el uso de posaconazol confiere menor riesgo de desarrollar infección fúngica invasora en relación otros azoles en pacientes con leucemia mieloide aguda que reciben quimioterapia de inducción y son sometidos a trasplante alogénico de células madre en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre los años de mayo 2017 a mayo 2022.

3. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar el riesgo absoluto de infección fúngica invasiva con el uso de posaconazol en pacientes que reciben quimioterapia de inducción y son

sometidos a trasplante alogénico de células madre en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre los años de mayo 2017 a mayo 2022.

- Determinar el riesgo absoluto de infección fúngica invasiva con el uso de otros azoles (itraconazol, fluconazol) en pacientes que reciben quimioterapia de inducción y son sometidos a trasplante alogénico de células madre en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre los años de mayo 2017 a mayo 2022.
- Comparar el riesgo de desarrollar infección fúngica invasiva entre el grupo de pacientes que reciben profilaxis antifúngica con posaconazol en relación a otros azoles en pacientes que reciben quimioterapia de inducción y son sometidos a trasplante alogénico de células madre en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre los años de mayo 2017 a mayo 2022.

IV. MATERIAL Y MÉTODO

1. Diseño de estudio

Es un estudio de cohorte retrospectivo.

Se realizará un censo al 100% de pacientes adultos (mayores de 18 años) con diagnóstico de LMA que hayan recibido quimioterapia de inducción y se hayan sometido a trasplante de progenitores hematopoyéticos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre los años de mayo 2017 a mayo 2022. Estos datos se recolectarán mediante el uso de la historia clínica en físico y/o virtual.

2. Población

Se recopilará los datos de todos los pacientes adultos (mayores de 18 años) con diagnóstico de LMA que hayan recibido quimioterapia de inducción y se hayan sometido a trasplante de progenitores hematopoyéticos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre los años de mayo 2017 a mayo 2022. Se continuará el seguimiento hasta los 100 días post trasplante con el fin de medir el riesgo de desarrollar infección fúngica invasiva para el grupo que usó posaconazol vs otros azoles.

➤ Criterios de elegibilidad

a. Criterios de inclusión:

- Pacientes adultos (≥ 18 años), que reciban quimioterapia intensiva mielosupresora para la LMA y sean sometidos a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre los años de mayo 2017 a mayo 2022.

b. Criterios de exclusión:

- Pacientes adultos ≥ 65 años no serán incluidos en el estudio.

3. Muestra

Para el cálculo de tamaño de muestra se utilizó un estudio (4) que presenta una reducción del riesgo del desarrollo de IFI probada y probable a los 100 días de seguimiento post trasplante al 5% para aquellos pacientes que recibieron posaconazol (población 1) y al 11% para aquellos pacientes que recibieron fluconazol e itraconazol

(población 2). La razón de tamaños muestrales fue de 1, y con un nivel de confianza al 95% y una potencia de 80% se obtuvo un tamaño de muestra de 640 pacientes (320 pacientes por grupo), según el programa EPIDAT 4.2 para Windows.

4. Definición operacional de variables:

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	VALORES FINALES	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	FUENTES DE INFORMACIÓN
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento contado en años	Número de años Registrado en la historia clínica al momento del diagnóstico	18,19, 20,21, ...	Cuantitativa discreta	Razón	Historia Clínica
Género	Se refiere a los roles, conductas, actividades y atributos construidos socialmente que una cultura determinada considera apropiados para hombres y mujeres	Género señalado en la historia clínica	Masculino o femenino	Categórica dicotómica	Nominal	Historia clínica
Comorbilidades	Trastorno que acompaña a una enfermedad primaria. Implica la coexistencia de dos o más patologías médicas no relacionadas	Enfermedades consignadas en la historia clínica.	Si o No	Categoría Dicotómica	Nominal	Historia Clínica
Fracción de eyección cardíaca	La fracción de eyección cardíaca la cantidad de sangre que el ventrículo izquierdo bombea hacia fuera con cada contracción,	Fracción de eyección medida por ecocardiografía y expresada en porcentaje.	>50% ≤50%	Categórica Dicotómica	Nominal	Historia Clínica

	expresada en porcentaje					
Hemoglobina	Proteína que transporta el oxígeno	Hemoglobina en g/dl obtenido por el laboratorio, registrado en la historia clínica post tratamiento	Hemoglobina en g/dL	Cuantitativa Continua	Razón	Historia Clínica
Leucocitos	Numero de glóbulos blancos en sangre por mm ³	Leucocitos en sangre por mm ³ consignados en la historia clínica post tratamiento	Leucocitos/mm ³	Cuantitativa Continua	Razón	Historia Clínica
Neutrófilos	Los neutrófilos son leucocitos de tipo granulocito también denominados polimorfonucleares.	Neutrófilo en sangre por mm ³ registrado en la historia clínica post tratamiento	Neutrófilos/mm ³	Cuantitativa Continua	Razón	Historia Clínica
Linfocitos	Los linfocitos son células del sistema inmunitario. Son un tipo de leucocito que provienen de la diferenciación linfoide de las células madre hematopoyéticas ubicadas en la médula ósea y que completan su desarrollo en los órganos linfoides primarios y secundarios.	Linfocito en sangre por mm ³ registrado en la historia clínica post tratamiento	Linfocitos/mm ³	Cuantitativa Continua	Razón	Historia Clínica
Recuento Plaquetario	Número de plaquetas por microlitro medido en la cámara de Neubauer o en un contador automático.	Recuento de plaquetas x 10 ³ /mm ³ registrado en la historia Clínica post tratamiento	Plaquetas x 10 ³ /mm ³	Cuantitativa Continua	Razón	Historia Clínica

Inicio de profilaxis antifúngica	Día de inicio de tratamiento antifúngico	Día de inicio de tratamiento antifúngico con relación al día de inicio de tratamiento	Día 1, Día 2, Día 3 ...	Cuantitativa Discreta	Razón	Historia Clínica
Triazol empleado (variable independiente)	El triazol droga antifúngica incluye a fluconazol, itraconazol, posaconazol.	Medicamento antifúngico administrado durante el inicio de tratamiento	Fluconazol Itraconazol Posaconazol	Categórica Politómica	Nominal	Historia Clínica
Infección fúngica invasora	Presencia de infección fúngica invasora demostrada por clínica, imágenes, laboratorio o aislamiento del hongo	Presencia de infección fúngica invasora demostrada por clínica, imágenes, laboratorio o aislamiento del hongo post tratamiento	Posible=clínica con imagen sugestiva Probable=clínica con imagen sugestiva y algún estudio de laboratorio que demuestre presencia del hongo Probada=Confirmación y aislamiento del hongo por histología o cultivo.	Categórica Politómica	Nominal	Historia Clínica
Recuperación de Neutropenia	Mas de 500 neutrófilos por 3 días consecutivos o en 3 hemogramas alternos	Mas de 500 neutrófilos por 3 días consecutivos o en 3 hemogramas alternos post tratamiento	Si o No	Categórica Discreta	Nominal	Historia clínica
Tiempo de duración del período de neutropenia	Tiempo en días de duración de neutropenia	Tiempo en días de duración de neutropenia (más de 500 neutrófilos)	1,2,3...	Cuantitativa Discreta	Razón	Historia Clínica

Tiempo de duración de la profilaxis antifúngica	Tiempo en días que se administre el fármaco antifúngico	Tiempo en días que se administre el fármaco antifúngico	1,2,3....	Cuantitativa Discreta	Razón	Historia Clínica
Tiempo de seguimiento posterior al trasplante de progenitores hematopoyéticos	Es el tiempo en días de seguimiento de los pacientes en el estudio.	Seguimiento hasta los 100 posteriores al trasplante de progenitores hematopoyéticos	1,2,3,4, ... hasta 100.	Cuantitativa discreta	Razón	Historia Clínica
Falla de respuesta a la profilaxis antifúngica (variable de respuesta)	Aparición de IFI ya sea posible, probable o probada en algún momento después de iniciado el tratamiento de LMA con QT intensa recibiendo profilaxis antifúngica	Aparición de IFI ya sea posible, probable o probada en algún momento después de iniciado el tratamiento de LMA con QT intensa recibiendo profilaxis antifúngica	Si o No	Categoría Dicotómica	Nominal	Historia Clínica
Tiempo desde el trasplante de progenitores hematopoyéticos hasta el desarrollo de IFI	Número de días entre el día de trasplante de progenitores hematopoyéticos hasta el desarrollo de IFI	Número de días entre el día de trasplante de progenitores hematopoyéticos hasta el desarrollo de IFI (en caso de desarrollo la infección)	1,2,3,4 ... hasta 100.	Cuantitativa discreta	Razón	Historia Clínica

5. Procedimientos y técnicas

Se recopilará los datos a través del uso de historias clínicas en físico y/o virtual según las variables previamente descritas. El seguimiento se realizará hasta los 100 días post trasplante con el fin de medir la disminución del riesgo de desarrollar una infección fúngica invasora con uso profiláctico del posaconazol vs otros azoles, sin realizarse ninguna intervención experimental, los datos serán digitalizados en una hoja de Excel para plasmar toda la información necesaria y consolidarla y así poder procesarla posteriormente.

5. Aspectos éticos del estudio

Este proyecto será revisado por el comité de metodología de investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y el comité de ética en investigación del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

Los datos del presente proyecto serán recopilados mediante la revisión de las historias clínicas en físico y/o virtual previa autorización de comité de ética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

La información de cada paciente se manejará de forma confidencial, únicamente los investigadores tendrán acceso a esta información y la información de cada paciente será procesada de forma anónima.

6. Plan de análisis

La base de datos de Microsoft Excel se exportará a STATA17 para Windows, para realizar el análisis correspondiente.

Para el análisis univariado de las variables categóricas se presentará frecuencias y porcentajes, y para las variables cuantitativas, medidas de tendencia central y dispersión, según corresponda.

Para el análisis bivariado, se usará la prueba de Chi cuadrado o test exacto de Fisher, según corresponda, para el cruce del outcome (Desarrollo de infección fúngica invasora) con las variables categóricas. Asimismo, se utilizará T de Student o U de Mann Whitney, según corresponda, para el cruce del outcome con las variables cuantitativas.

Para el análisis multivariado, se empleará el modelo de regresión de Poisson con varianza robusta, para calcular el riesgo relativo (RR) con sus intervalos de confianza (IC) al 95%. Las variables que ingresarán al modelo serán seleccionadas por criterio epidemiológico.

Se considerará como valor estadísticamente significativo al valor de $p < 0.05$.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Acute myeloid leukemia: 2019 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2018 Oct;93(10):1267-1291.
2. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. *Blood Cancer J.* 2016 Jul 1;6(7):e441.
3. Antifungal prophylaxis and novel drugs in acute myeloid leukemia: the midostaurin and posaconazole dilemma. *Ann Hematol.* 2020 Jul;99(7):1429-1440.
4. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med.* 2007 Jan 25;356(4):348-59.
5. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2018 Feb;97(2):197-207.

6. Invasive fungal infections in patients with acute myeloid leukemia and in those submitted to allogeneic hemopoietic stem cell transplant: who is at highest risk?. *Eur J Haematol.* 2008 Sep;81(3):242-3.
7. [Triazole antifungal agents: practice guidelines of therapeutic drug monitoring and perspectives in treatment optimization]. *Ann Biol Clin (Paris).* 2014 Jul-Aug;72(4):391-404.
8. Antifungal treatment strategy in leukemia patients. *Ann Hematol.* 1992 Oct;65(4):153-61.
9. Antifungal prophylaxis in bone marrow transplantation. *Rev Infect Dis.* 1990 Mar-Apr;12 Suppl 3:S374-9.
10. The role of primary antifungal prophylaxis in patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Jun;20 Suppl 6:19-26.
11. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood.* 2004 Feb 15;103(4):1527-33.
12. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. *Ann Intern Med.* 2003 May 6;138(9):705-13
13. Outcomes of Antifungal Prophylaxis in High-Risk Haematological Patients (AML under Intensive Chemotherapy): The SAPHIR Prospective Multicentre Study. *J Fungi (Basel).* 2020 Nov 12;6(4):281.
14. Cost-effectiveness of posaconazole versus fluconazole or itraconazole in the prevention of invasive fungal infections among high-risk neutropenic patients in Spain. *BMC Infect Dis.* 2012 Apr 3;12:83.
15. Treatment cost of invasive fungal disease (Ifd) in patients with acute myelogenous leukaemia (Aml) or myelodysplastic syndrome (Mds) in German hospitals. *Mycose0073.* 2012 Nov;55(6):514-20.
16. Cost-effectiveness of posaconazole versus fluconazole for prevention of invasive fungal infections in U.S. patients with graft-versus-host disease. *Am J Health Syst Pharm.* 2012 Jan 15;69(2):149-56.
17. Comparison of Antifungal Prophylaxis Drugs in Patients With Hematological Disease or Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020 Oct 1;3(10):e2017652.

VI. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

6.1. Presupuesto

ARTÍCULO	DETALLE	CANTIDAD	COSTO UNITARIO	COSTO TOTAL
Paquete estadístico STATA 17.0	Costo por acceso al programa	1	S/.1500.00	S/. 1500.00

Microsoft Office	Costo por acceso al programa	1	S/.365.00	S/.365.00
Material de escritorio-Varios	Impresiones, lapiceros, fólderes y clips	1	S/. 150.00	S/. 150.00
Pago de investigadores	Remuneración por horas de trabajo a investigador	1	S/. 1000.00	S/. 1000.00
TOTAL		S/. 3015		

6.2. Cronograma

ACTIVIDAD	Julio 2022	Agosto 2022	Septiembre 2022	Octubre 2022	Noviembre 2022	Diciembre 2022	Enero 2022	Febrero 2022
Elaboración del protocolo								
Envío del protocolo finalizado al Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y HNERM y espera de respuesta								
Autorización por comité de ética de HNERM								
Recolección de datos por medio de historias clínicas								

Elaboración de base de datos								
Análisis estadístico								
Redacción del manuscrito final								

VII. ANEXOS

ANEXO I: Hoja de recolección de datos

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	
FILIACIÓN	
NOMBRE	AUTOGENERADO
EDAD	SEXO
COMORBILIDADES	SI () NO ()
Fracción de eyección Cardíaca:	>50% () ≤50% ()
Hemoglobina	Al debut: Al termino de tratamiento: A la recuperación de neutropenia:
Leucocitos	Al debut: Al termino de tratamiento: A la recuperación de neutropenia:
Neutrófilos	Al debut: Al termino de tratamiento: A la recuperación de neutropenia:
Linfocitos	Al debut: Al termino de tratamiento: A la recuperación de neutropenia:
Plaquetas	Al debut: Al termino de tratamiento: A la recuperación de neutropenia:
Inicio de profilaxis antifúngica	
Triazol empleado	Posaconazol () Itraconazol () Fluconazol ()
Infección Fúngica Invasora	Posible () Probable () Probada ()

Recuperación de neutropenia	Si () No ()
Tiempo de duración del periodo de neutropenia	
Tiempo de duración de la profilaxis antifúngica	
Tiempo de seguimiento posterior al TPC	
Falla de respuesta a la profilaxis antifúngica	
Tiempo desde el TPC hasta el desarrollo de IFI	

ANEXO II: Cálculo de tamaño de muestra

[3] Tamaños de muestra. Comparación de proporciones independientes:

Datos:

Proporción esperada en:	
Población 1:	5,000%
Población 2:	11,000%
Razón entre tamaños muestrales:	1,00
Nivel de confianza:	95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Población 1	Población 2	Total
80,0	320	320	640

*Tamaños de muestra para aplicar el test χ^2 sin corrección por continuidad.