



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

**ETIOLOGÍA BACTERIANA Y SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA EN  
NEUTROPENIA FEBRIL  
HOSPITAL GUILLERMO ALMENARA 2014 - 2016**

**PRESENTADA POR  
MILAGROS ANAH AIS ALTAMIRANO MOLINA**

**ASESOR  
JOSÉ LUIS PACHECO DE LA CRUZ**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN  
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD  
EN HEMATOLOGÍA CLÍNICA**

**LIMA – PERÚ**

**2016**



**Reconocimiento  
CC BY**

La autora permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de esta obra, incluso con fines comerciales, siempre que sea reconocida la autoría de la creación original.

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO**

**ETIOLOGÍA BACTERIANA Y SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA EN  
NEUTROPENIA FEBRIL  
HOSPITAL GUILLERMO ALMENARA 2014 - 2016**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR  
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD  
EN HEMATOLOGÍA CLÍNICA**

**PRESENTADO POR  
MILAGROS ANAHAIS ALTAMIRANO MOLINA**

**ASESOR  
DR. JOSÉ LUIS PACHECO DE LA CRUZ**

**LIMA, PERÚ**

**2016**

## ÍNDICE

	Páginas
Portada	i
Índice	ii
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>1</b>
1.1 Descripción de la situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	
1.3.1. Objetivo general	3
1.3.2. Objetivos específicos	3
1.4 Justificación	
1.4.1. Importancia	3
1.4.2. Viabilidad	4
1.5 Limitaciones	4
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	<b>5</b>
2.1. Antecedentes	5
2.2. Bases teóricas	8
2.3. Definición de términos	12
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	<b>14</b>
3.1 Formulación de la hipótesis	14
3.2 Variables y su operacionalización	14

<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	16
4.1 Diseño metodológico	16
4.2 Diseño muestral	16
4.3. Procedimiento y recolección de datos	18
4.4 Procesamiento y análisis de datos	18
4.5 Aspectos éticos	19
<b>CRONOGRAMA</b>	20
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	21
<b>ANEXOS</b>	
Anexo 1: Matriz de consistencia	
Anexo 2: Instrumento de recolección de datos	

## **CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1 Descripción de la situación problemática**

La neutropenia febril es una de las complicaciones más frecuentes entre los pacientes que padecen una enfermedad onco-hematológica <sup>(1)</sup>. Ernesto CP et al. reportaron una asociación entre ambas de hasta un 80%, significando una causa importante de morbi-mortalidad en este grupo de pacientes; así, como un enorme gasto en el presupuesto de salud, pues requiere el uso de antibióticos de espectro cada vez más amplio por el uso indiscriminado y las tasas crecientes de resistencia<sup>(2)</sup>.

Debido a la deficiencia del componente fagocitario, nuestra primera línea de defensa del sistema inmune, los pacientes hematológicos constituyen actualmente, un grupo de alto riesgo para adquirir infecciones severas por microorganismos bacterianos extracelulares no encapsulados y/o hongos levaduriformes y filamentosos; sobre todo tras haber recibido quimioterapia de rescate, con altas dosis de inmunosupresores <sup>(2)</sup>.

Es así que cuando un paciente hematológico cursa febril y con un recuento de neutrófilos menor a 500, la primera causa a pensar es y será un proceso infeccioso; sin embargo, por la falta de manifestaciones clínicas, muchas veces no logramos identificar el foco etiológico. Por ello, está establecido por consenso internacional, la toma de hemocultivos a partir de accesos venosos centrales o periféricos para descartar bacteriemia; y posterior a ello el inicio a la brevedad de terapia antibiótica empírica de amplio espectro <sup>(3)</sup>.

Bardossy et al. reportaron que el 27% de los pacientes con neutropenia febril presentan hemocultivo positivo; encontrándose en su mayoría, bacterias gram negativas, evidenciando con el transcurso de los años, un incremento significativo de los gérmenes gram positivos <sup>(4)</sup>. Este incremento puede ser atribuido a distintas variables como la evolución de los tratamientos quimioterápicos, creciente uso de catéteres venosos centrales, mayor número de pacientes post-trasplantados, comorbilidades más prevalentes en pacientes oncológicos, uso de factor estimulante de colonias, gérmenes emergentes con diverso patrón de resistencia, uso indiscriminado de antibióticos, entre otros.

Y así como el espectro bacteriano se amplió y las tasas de resistencia son cada vez mayores; en las últimas décadas, se han desarrollado nuevos antibióticos, cada vez más potentes y efectivos; pero también, con más efectos colaterales. Por tal; es una necesidad establecer la etiología bacteriana y susceptibilidad a antibióticos en pacientes con neutropenia febril y neoplasia hematológica; así como determinar los factores involucrados en esta relación mortal, con la finalidad de elegir el mejor antibiótico según el contexto en que se encuentre nuestro paciente <sup>(2)</sup>.

Es clave conocer los cambios epidemiológicos para lograr el éxito. Para esto se requiere de monitoreo y vigilancia continua, ya que puede presentarse gran disparidad entre las instituciones de salud, y según ello, adoptar esquemas de cobertura adecuados. Es decir, es de vital importancia conocer los microorganismos más frecuentemente aislados en nuestro centro hospitalario así como su perfil de resistencia antibiótica.

## **1.2 Formulación del problema**

¿Cuáles son los principales agentes bacterianos y cuál es la susceptibilidad a los antibióticos en pacientes con neutropenia febril y neoplasia hematológica en el hospital Guillermo Almenara desde el 2014 al 2016?

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo general**

Determinar los principales agentes bacterianos así como la susceptibilidad antimicrobiana en pacientes adultos con enfermedades hematológicas y neutropenia febril hospitalizados en el servicio de hematología desde el 2014 al 2016.

### **1.3.2 Objetivos específicos**

Establecer la frecuencia de resultados positivos de hemocultivos en pacientes con neutropenia febril del servicio de hematología.

Describir los factores asociados al desarrollo de neutropenia febril.

## **1.4 Justificación**

### **1.4.1 Importancia**

La neutropenia febril es causa importante de morbi- mortalidad en pacientes hematológicos. Dada la rápida instauración y gravedad de las infecciones en este grupo vulnerable de pacientes, el inicio empírico de antibióticos de amplio espectro sigue siendo el pilar en su tratamiento.

Con el transcurrir de los años, el uso de antibióticos de amplio espectro ha contribuido indirectamente al desarrollo de gérmenes resistentes.



Ante tal preocupación, surge la necesidad de conocer el perfil microbiano en nuestro centro hospitalario, y así poder elegir la mejor cobertura antibiótica.

La finalidad es disminuir la tasa de morbi-mortalidad y mejorar la sobrevida global.

#### **1.4.2 Viabilidad**

Es viable porque se cuentan con los recursos humanos requeridos para realizar la investigación, recursos materiales y el presupuesto necesario para el proceder del mismo; así como el apoyo del servicio de hematología y área de estadística para facilitar el acceso a las historias clínicas.

#### **1.5 Limitaciones**

Existe sesgo de selección en los pacientes neutropénicos febriles con bacteriemia debido a que sólo se están tomando a aquellos ingresados en la base de datos del servicio de Hematología Clínica, pudiendo haber otros pacientes con el mismo diagnóstico en otros servicios sin ser considerados en la investigación.

Los resultados que se obtengan solo evidenciarán la realidad del Hospital Guillermo Almenara, más no la realidad a nivel nacional. No obstante, el estudio representará un antecedente válido para futuras investigaciones.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes

La neutropenia febril constituye una urgencia en Hematología Clínica, donde la infección continúa siendo la principal causa de morbimortalidad. En el 30 al 60% de los pacientes con neutropenia severa y fiebre, se detecta una infección establecida u oculta <sup>(1,2)</sup>.

Taj et al. publicaron en el 2015 el estudio perfil clínico y microbiológico de patógenos en neutropenia febril del Instituto Nacional de enfermedades hematológicas con el objetivo de establecer la efectividad de las prácticas actuales. De 226 casos, 104 (46.01%) presentaron infecciones clínicamente documentadas y las infecciones microbiológicamente documentadas fueron 80 (35.39%), mientras que 42 (18.58%) fueron de origen indeterminado. Los gram negativos representaron 68 (85%) y *Escherichia coli* fue el aislado más común. La respuesta a antibióticos de primera línea fue de un 85%. Se concluyó que las infecciones por gram negativos son motivo de gran preocupación; sin embargo, se demostró sensibilidad a los antibióticos usados en la práctica diaria <sup>(10)</sup>.

La fuente de infección es con frecuencia la propia flora endógena procedente del tracto digestivo y piel. Y son las bacterias gram negativas, los microorganismos aislados con más frecuencia. Sin dejar de lado a las bacterias gram positivas, cuya incidencia ha aumentado con el transcurrir de los años, hecho relacionado al uso de accesos venosos, mayor frecuencia e intensidad de mucositis, tipo de quimioterapia y uso de profilaxis antimicrobiana. Entre los gérmenes hallados con

más frecuencia en sangre se encuentran: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa-* negativo y *Klebsiella sp* <sup>(6,7)</sup>.

Bardossy et al. publicaron en el 2011 la investigación neutropenia febril: agentes etiológicos y respuesta a antibiòticoterapia empírica en el Hospital Privado S.A-Centro Médico de Córdoba, Argentina, durante 2006-2007. Un estudio observacional prospectivo longitudinal. Se registraron 140 episodios de neutropenia febril en 102 pacientes con diagnóstico oncohematológico. Los gérmenes aislados en bacteriemias fueron 23 (52.27%) gram-negativos, 19 (43.18%) gram-positivos y dos (4.54%) anaerobios; reportándose una elevada prevalencia de productores de betalactamasa. Se concluyó que el aislamiento de gérmenes gram-negativos continúa siendo levemente superior al de gram-positivos, con elevada resistencia antibiòtica <sup>(4)</sup>.

González M et al. realizaron en el 2013 el estudio aislamientos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril del Hospital de Monterrey, México con el objetivo de evaluar la resistencia a los antibiòticos aceptados en la guía IDSA.

Un estudio observacional descriptivo. Se reportaron 40 episodios de neutropenia febril. El 38% tuvo hemocultivos positivos con predominio de bacteriemias por *E coli* en 86%, de las que todas fueron resistentes a quinolonas y 38% productoras de beta lactamasas de espectro extendido. Se concluyó que las recomendaciones de las guías internacionales no son aplicables para la población en estudio por el alto índice de resistencia <sup>(9)</sup>.

Penco S et al. en el 2013 realizaron la investigación aislamientos microbiológicos durante neutropenia febril de pacientes oncohematológicos del hospital de Córdoba, Buenos Aires; con el objetivo de identificar los agentes etiológicos y valorar el nivel de resistencia antibiótica. El estudio fue retrospectivo analítico. Se registraron 48 episodios de neutropenia febril en 30 pacientes. Se aislaron gérmenes en el 64.6% (n:31/48) de los episodios de neutropenia febril; 61.3% (n:19/31) desde hemocultivos. Bacteriemia por Bacilos Gram Negativos 57.9% (E.coli 45.5%) y por Cocos Gram Positivos 42.1%. Concluyendo que las infecciones bacterianas constituyen los aislamientos más frecuentes, en su mayoría gram negativos <sup>(3)</sup>.

Vehreschild et al. reportaron una elevada frecuencia de meticilinoresistentes y de gérmenes gramnegativos productores de betalactamasa de espectro extendido <sup>(4)</sup>. A considerar que la tasa de colonización en esta población de alto riesgo es sustancial y variable según el centro hospitalario <sup>(11,12)</sup>.

Hinojosa et al. publicaron en el 2014 el estudio bacteriemia asociada a neutropenia febril en pacientes hemato-oncológicos del Hospital Rebagliati con el objetivo de determinar la etiología de bacteriemia en pacientes con neutropenia febril y su patrón de susceptibilidad antimicrobiana. Un estudio retrospectivo descriptivo. La bacteriemia fue predominantemente por bacterias gram negativas (75.9%) y post consolidación de leucemia mieloide aguda con citarabina por gram positivas (63.6%). La resistencia a ciprofloxacino fue de 40%. La mortalidad postreinducción con bacteriemia fue 75%. Se concluyó que los gérmenes gram

negativos fueron la etiología más frecuente y se observó mayor porcentaje de resistencia asociado a mayor mortalidad <sup>(5)</sup>.

Vía et al. en el 2015 realizaron el estudio evolución de la neutropenia febril en pacientes con neoplasias sólidas y linfoproliferativas de cuatro hospitales de Lima, con el objetivo de hacer una revisión de la realidad local de la neutropenia febril. Se revisaron 76 episodios de neutropenia febril en 69 pacientes. La neoplasia más frecuente fue el linfoma (38.8%) y en estadios avanzados 77.7%, el 48.7% presentó comorbilidades. El foco infeccioso se identificó en el 90.8%, siendo el más frecuente el gastrointestinal. La mortalidad en este estudio fue del 17%. Se concluyó que la neutropenia febril ocurre con mayor frecuencia en pacientes con neoplasias linfoproliferativas con factores de riesgo como la presencia de comorbilidades preexistentes y estadios clínicos avanzados <sup>(12)</sup>.

## **2.2 Bases teóricas**

### **Neutropenia febril**

Se define como la presencia de fiebre, objetivada con una temperatura oral  $>38.3$  °C en una sola toma o  $>38$  °C por más de una hora, en el contexto de un paciente que esté cursando con una neutropenia severa (recuento absoluto de neutrófilos  $<500$  células/mm<sup>3</sup>) <sup>(1)</sup>.

La neutropenia implica que la línea inicial de defensa está comprometida, haciendo susceptible al huésped al desarrollo de infecciones graves por microorganismos relacionados. Siendo, los pacientes oncohematológicos, la población con mayor riesgo de desarrollarla <sup>(2)</sup>.

Se estima que 60 a 85% de los adultos con cáncer hematológico y quimioterapia desarrollarán neutropenia febril <sup>(7,8)</sup>. En este contexto, se considera de origen infeccioso en un 60% de los casos o más; incrementándose este porcentaje a medida que se acentúe más la neutropenia <sup>(2)</sup>.

### **Estratificación de riesgo**

La guía de práctica clínica para el empleo de antibióticos en pacientes neutropénicos con cáncer de la sociedad americana hace referencia a dos grupos de riesgo <sup>(1)</sup>:

**Alto riesgo:** Cuando se prevee una neutropenia intensa (RAN<100) y prolongada (> siete días) y/o las siguientes condiciones médicas:

- Inestabilidad hemodinámica.
- Síntomas gastrointestinales (dolor abdominal de nueva aparición, náuseas, vómitos o diarreas).
- Mucositis que dificulte la deglución o cause diarrea severa.
- Nuevo infiltrado pulmonar, hipoxemia o enfermedad pulmonar crónica.
- Síntomas neurológicos de reciente aparición.
- Insuficiencia hepática (cinco veces el valor de transaminasas).
- Insuficiencia renal (Cl Cr <30 ml/min).

**Bajo riesgo:** Cuando se prevee una neutropenia < siete días y no comorbilidades.

### **Evaluación diagnóstica**

Para aislar el microorganismo causal se recomienda la toma de al menos dos hemocultivos, de forma simultánea del catéter venoso central (CVC), si está presente, y desde un sitio de vena periférica; en caso no contar con un CVC, se

tomarán los hemocultivos de punciones venosas periféricas distintas <sup>(1)</sup>. Así mismo, se completará el estudio con exámenes de imágenes y cultivos, según la clínica sugestiva de foco infeccioso <sup>(2)</sup>.

### **Antibioticoterapia empírica**

Se decide iniciar tratamiento empírico durante la primera hora de presentado el evento febril. La demora del inicio, por ejemplo 24 horas se asocia con una mortalidad del 50% <sup>(2)</sup>. La terapia recomendada es en base a la frecuencia de microorganismos aislados, en su mayoría bacteriemias por gram negativos <sup>(14,15)</sup>.

En este acápite se mencionarán las alternativas terapéuticas en el grupo de alto riesgo, constituido por nuestros pacientes con neoplasias hematológicas; así tenemos <sup>(1)</sup>:

- Requieren hospitalización y antibioticoterapia endovenosa.
- De elección monoterapia con betalactámico antipseudomónico como Piperacilina-tazobactam, cefepime o carbapenem.
- En caso de complicaciones (inestabilidad hemodinámica o neumonía) o sospecha de resistencia antimicrobiana se asociará aminoglicósido, fluoroquinolonas o vancomicina.
- La indicación de vancomicina debe darse cuando se presenta alguna de las siguientes situaciones:
  - Inestabilidad hemodinámica o evidencia de sepsis.
  - Neumonía complicada.
  - Bacteriemia por germen gram positivo.
  - Sospecha clínica de infección relacionada con catéter.

- Infección de la piel o partes blandas.
- Colonización con *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA), *Enterococcus* spp resistente a vancomicina (VRE) y *S. pneumoniae* resistente a penicilina.
- Mucositis grave.

### **Modificaciones del tratamiento**

Se modificará la terapia empírica inicial según la evolución clínica, si hay sospecha de resistencia antimicrobiana, o ante la obtención del resultado de los cultivos, así tenemos <sup>(16,17)</sup>:

- Si se inició vancomicina (u otro antibiótico frente Gram positivos), se debe suspender a las 48 horas si no se confirma infección por gérmenes Gram positivos.
- Ante fiebre persistente en paciente estable, no se recomienda cambiar el esquema de antibioterapia iniciada.
- Si la fiebre persiste > tres días, se sugiere buscar origen de la infección y recultivar.
- En pacientes con inestabilidad hemodinámica y fiebre persistente sin foco claro, se recomienda ampliar la cobertura para cubrir: gram negativos resistentes, gram positivos, anaerobios y hongos.
- Se debe plantear terapia antifúngica en: pacientes de alto riesgo, con fiebre persistente o fiebre recurrente, después de siete días de antibioterapia empírica de amplio espectro.
- Si clínica de esofagitis, asociar aciclovir y/o fluconazol (esofagitis por VHS o candida).



### **Duración de antibioticoterapia empírica**

La duración del tratamiento dependerá de los resultados de los exámenes diagnóstico así como la evolución clínica y recuperación de la neutropenia<sup>(18)</sup>.

Si la Infección es documentada se debe tratar según el foco de infección y/o germen identificado. Si el tratamiento concluye antes de la recuperación hematológica y el paciente está afebril y estable, continuar profilaxis con Ciprofloxacino oral (si no síntomas gastrointestinales) hasta recuperación de la neutropenia (RAN >1000).

Si la infección no es documentada, continuar el tratamiento hasta que se resuelva la neutropenia. Se debe mantener terapia endovenosa de amplio espectro hasta resolución de la fiebre. Tras cuatro días estando afebril y estable, es posible pasar a profilaxis con Ciprofloxacino oral o iv hasta recuperación de la neutropenia <sup>(1)</sup>.

### **2.3. Definición de términos básicos**

**Neutropenia febril:** Definida como la presencia de neutropenia severa (recuento neutrófilos menor o igual a 500 células/ mm<sup>3</sup>), asociada a una temperatura oral mayor o igual a 38,3 °C, en una medición única o mayor a 38 °C sostenida por más de una hora <sup>(1)</sup>.

**Neoplasia hematológica:** Enfermedad maligna hematológica que genera inmunodepresión severa y por tal, predispone a eventos infecciosos importantes; como lo son, las leucemias agudas <sup>(5)</sup>.

**Bacteriemia:** Hallazgo de un microorganismo bacteriano a través de uno o más hemocultivos positivos, que no sea resultado de una contaminación <sup>(5)</sup>.

**Susceptibilidad antibiótica:** Sensibilidad de un organismo a los antimicrobianos, definido con la concentración mínima inhibitoria (CIM), es decir, la menor concentración del antimicrobiano en µg/ml, que evita el crecimiento in vitro del microorganismo, a partir del cual se establecen tres categorías: sensible, intermedio y resistente <sup>(5)</sup>.

**Antibioticoterapia empírica:** Cobertura antibiótica iniciada ante la presencia de fiebre en pacientes con neutropenia severa posterior a la toma de hemocultivos. El tratamiento deberá ser dirigido para bacterias gram negativas cubriendo principalmente *Pseudomonas aeruginosa*. Se deberá ampliar la cobertura para gram positivos en caso se cumplan criterios de sospecha <sup>(2)</sup>.

## CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

### 3.1 Formulación de la hipótesis

Los factores asociados al desarrollo de neutropenia febril son: Edad, sexo, diagnóstico, condición del paciente: debut, continuador o recaída y tiempo de neutropenia.

### 3.2 Variables y definición operacional

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías	Valores de las categorías	Medio de verificación
Edad	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento.	Cuantitativa	Años de vida.	Ordinal	Adulto joven Adulto Adulto mayor	15-30 31-60 >60	Historia clínica
Sexo	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres.	Cualitativa	Sexo fenotípico	Nominal	Femenino Masculino	F M	Historia clínica
Diagnóstico	Procedimiento por el cual se identifica una enfermedad.	Cualitativa	Enfermedad hematológica	Nominal	Leucemia linfoblástica aguda Leucemia mieloide aguda Aplasia medular Mielodisplasia	LLA LMA AA SMD	Historia clínica
Tinción gram	Coloración que se emplea para la diferenciación bacteriana.	Cualitativa	Coloración gram.	Nominal	Gram positivo Gram negativo	Positivo Negativo	Informe de hemocultivo
Bacteria BLEE	Bacteria productora de betalactama	Cualitativa	Productora de betalactamasa.	Nominal	BLEE positivo BLEE negativo	Sí No	Hoja de antibiograma

	sa de espectro extendido.						
Susceptibilidad antibiótica	Sensibilidad de una cepa bacteriana a uno o varios antibióticos.	Cualitativa	Concentración mínima inhibitoria	Ordinal	Sensible Intermedia Resistente	S I R	Hoja de antibiograma
Condición del paciente	Condición actual de la enfermedad hematológica.	Cualitativa	Estado actual de la enfermedad	Nominal	Reciente diagnóstico Continuo o Recaído	Debut Continuo Recaído	Historia clínica
Tiempo de neutropenia severa	Días de neutropenia severa (RAN<500).	Cuantitativa	Días de neutropenia severa	Ordinal	No prolongada Prolongada	<7 ≥7	Historia clínica

## **CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA**

### **4.1 Diseño metodológico**

**Tipo de investigación:** Cuantitativa.

Estudio retrospectivo tipo observacional, transversal, descriptivo y analítico.

### **4.2 Diseño muestral**

#### **Población universo**

Todos los pacientes adultos con enfermedades hematológicas del hospital Guillermo Almenara que cursaron con neutropenia febril asociada a bacteriemia, durante el periodo del 2014 al 2016.

#### **Población de estudio**

Todos los pacientes del servicio de hematología de adultos del hospital Guillermo Almenara que cursaron con neutropenia febril asociada a bacteriemia, durante el periodo del 2014 al 2016.

#### **Tamaño de la población de estudio**

Según reportes del Hospital Guillermo Almenara aproximadamente al mes existe un total de 15 casos de neutropenia febril. Se estima contar para un periodo planteado de dos años una población total de 360 casos.

Para el cálculo del tamaño de muestra se utilizará la fórmula de estimación de proporciones con población conocida. Considerándose un nivel de confianza del 95% y un error del 5%.

## Fórmula

$$n = \frac{N Z^2 p q}{(N-1)E^2 + Z^2 p q}$$

Se reemplazaron los valores de acuerdo a los siguientes parámetros.

Z = 1,960 : Nivel de confianza 95%.

E = 0.05 : Error 5%.

N = 120 : Población de pacientes hematológicos con neutropenia febril.

P = 0,25 : Porcentaje de pacientes con neutropenia febril y hemocultivo positivo 25%.

q = 0,75 : Porcentaje de pacientes con neutropenia febril sin aislamiento microbiológico 75%.

n = 84 : Tamaño muestral.

## Muestreo o selección de la muestra

El tipo de muestreo será probabilístico y la técnica de muestreo será el muestreo aleatorio por conglomerado. Es decir se seleccionará inicialmente a todos los pacientes adultos del servicio de hematología con neutropenia febril, y en una segunda fase, a aquellos que cuentan con evidencia microbiológica en sangre.

## Criterios de selección

### Criterios de inclusión

- Pacientes con neutropenia febril y hemocultivo positivo hospitalizados en el servicio de Hematología Clínica en el periodo de estudio.
- Pacientes con historia clínica completa y resultado de antibiograma.

- Pacientes mayores de 14 años.

### **Criterios de exclusión**

-Pacientes con historia clínica incompleta.

-Pacientes con resultado incompleto de antibiograma o ausencia del mismo.

-Pacientes menores de 14 años.

### **4.3 Procesamiento y recolección de datos**

Se solicitaron permisos respectivos al área de estadística para tener acceso a las historias clínicas de pacientes que cumplían con los requisitos de inclusión. Se obtuvo los siguientes datos: Nombre, edad, diagnóstico, número de historia clínica, condición del paciente (debut, continuador o recaído), tiempo de neutropenia y características del germen aislado en sangre (tinción gram, productores de betalactamasa, sensibilidad antibiótica). Dichas variables fueron ingresadas en una base de datos en excel.

### **4.4 Procesamiento y análisis de datos**

Los datos recopilados serán ingresados en una base de datos en el programa excel 2016 para su posterior análisis. Preliminarmente, se realizará un control de calidad de la base de datos a través de la consistenciación y depuración.

### **Análisis descriptivo**

Las variables categóricas serán expresadas mediante frecuencias absolutas y relativas. Las variables categóricas a analizar son: Sexo, diagnóstico, condición del paciente, tiempo de neutropenia, características del germen aislado (tinción gram, productora de betalactamasa) y susceptibilidad antibiótica.

Las variables numéricas serán expresadas mediante medidas de tendencia central y de dispersión, dependiendo la distribución de los datos. La variable numérica a analizar será edad.

### **Análisis analítico**

Un modelo de regresión logística será construido para analizar las variables asociadas al desarrollo de neutropenia febril.

### **4.5 Aspectos éticos**

El proyecto será evaluado por el comité de ética de la universidad de San Martín de Porres y del hospital Guillermo Almenara Irigoyen.

Se garantiza la confidencialidad de los datos, por ello el registro de los pacientes será decodificado para evitar la posibilidad de reconocer alguno de ellos: se mantiene el anonimato de los mismos.

Se prescinde de consentimiento informado por tratarse de información registrada en la base de datos del servicio de Hematología Clínica.



## CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	Junio- Agosto 2016	Setiembre - Octubre 2016	Noviembre- Diciembre 2016	Enero - Marzo 2017	Abril - Junio 2017
BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	X	X	X	X	X
SELECCIÓN DE LA MUESTRA		X			
RECOLECCIÓN DE DATOS		X	X	X	
VERIFICACIÓN DE DATOS			X	X	
ELABORACIÓN DEL INFORME FINAL					X
ENTREGA DEL INFORME FINAL					X

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(4): 56-93.
2. Ernesto CP de LL. Infecciones en huéspedes inmunocomprometidos. *Rev Medica Hered*. 2013;24(2): 156-161.
3. Penco S, Ravera L, Albarracin M, Ryser F. AISLAMIENTOS MICROBIOLÓGICOS DE PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS DURANTE NEUTROPENIA FEBRIL (RESUMEN).
4. Bardossy AC, Petiti HG, Safar NL. Neutropenia febril: agentes etiológicos y respuesta a antibiótico terapia empírica en el Hospital Privado S.A- Centro Médico de Córdoba durante 2006-2007. *Experiencia médica*. 2011; 29(1): 5-15.
5. Hinojosa-Andía LJ, Carpio-Jayo D, others. Bacteriemia asociada a neutropenia febril en pacientes hemato-oncológicos, su espectro bacteriano y patrón de susceptibilidad antibiótica. *Rev Medica Hered*. 2014;25(1):22–29.
6. Rabagliati R, Bertín P, Cerón I, Rojas H, Domínguez I, Vera Á, et al. Epidemiología de neutropenia febril en pacientes adultos con leucemia aguda y linfoma: Estudio de cohorte en hospitales público y privado de Santiago, Chile. *Rev Chil Infectol*. 2014;31(6):721–728.

7. Gaytán-Martínez J, Ávila-Morán M, Mata-Marín JA, Mateos-García E, Fuentes-Allen JL, Vela-Ojeda J, et al. Patrones de susceptibilidad bacteriana en infecciones en pacientes adultos con neoplasias hematológicas, fiebre y neutropenia. *Gac Méd México*. 2011;147:325–332.
8. Madrid C, Díaz L, Combariza J, Gálvez K, Olaya V, Ramírez I, et al. Epidemiología de la neutropenia febril en pacientes adultos con neoplasia hematológica, en un período de 26 meses en el Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia. *Rev Chil Infectol*. 2013;30(2):195–201.
9. González-Leal XJ, Molina-Gamboa J, Bolaños-Meade J, Villela L. Aislamientos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. ¿Es apropiado el uso de las guías clínicas internacionales en México? *Rev Hematol* Vol. 2013;14(3):113-119.
10. Taj M, Farzana T, Shah T, Maqsood S, Ahmed SS, Shamsi TS. Clinical and Microbiological Profile of Pathogens in Febrile Neutropenia in Hematological Malignancies: A Single Center Prospective Analysis. *J Oncol*. 2015;2015:1-5.
11. Vehreschild MJGT, Hamprecht A, Peterson L, Schubert S, Hantschel M, Peter S, et al. A multicentre cohort study on colonization and infection with ESBL-producing Enterobacteriaceae in high-risk patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(12):3387-3392.
12. Via F, Rada JV, Torres C, Coello R, Larrea L, Salas F, et al. Evolución de la neutropenia febril en pacientes con neoplasias sólidas y linfoproliferativas. *Carcinos*. 2015;5(1):04-09.

13. Libuit J, Whitman A, Wolfe R, Washington CS. Empiric Vancomycin Use in Febrile Neutropenic Oncology Patients. *Open Forum Infect Dis.* 2014;1(1): 01-03.
14. Piukovics K, Terhes G, Lázár A, Tímár F, Borbényi Z, Urbán E. Evaluation of Bloodstream Infections during Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia in Patients with Malignant Hematological Diseases: Single Center Experience. *Eur J Microbiol Immunol.* 2015;5(3):199-204.
15. Rabagliati R, Fuentes G, Orellana E, Oporto J, Domínguez I, Benítez R, et al. Etiología de episodios de neutropenia febril en pacientes adultos con cáncer hematológico y de órganos sólidos en el Hospital Clínico Universidad Católica, Santiago-Chile. *Rev Chil Infectol.* 2009;26(2):106–113.
16. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Ann Oncol.* 2016; 27(5):111-118.
17. Nam EY, Song K-H, Kim N-H, Kim M, Kim C-J, Lee J-O, et al. Differences in characteristics between first and breakthrough neutropenic fever after chemotherapy in patients with hematologic disease. *Int J Infect Dis.* 2016;44:4-7.
18. Villafuerte-Gutierrez P, Villalon L, Losa JE, Henriquez-Camacho C. Treatment of Febrile Neutropenia and Prophylaxis in Hematologic Malignancies: A Critical Review and Update. *Adv Hematol.* 2014;2014:1-9.

## ANEXOS

### 1. Matriz de consistencia

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	HIPÓTESIS	TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO	POBLACIÓN DE ESTUDIO Y PROCESAMIENTO DE DATOS	INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN
<p>Etiología bacteriana y sensibilidad antibiótica en neutropenia febril. Hospital Guillermo Almenara 2014-2016.</p>	<p><b>Problema general:</b> ¿Cuáles son los principales agentes bacterianos y cuál es la susceptibilidad a los antibióticos comúnmente empleados en pacientes con neutropenia febril y neoplasia hematológica en el hospital Guillermo Almenara durante el periodo 2014 al 2016?</p> <p><b>Problemas específicos:</b> -¿Con qué frecuencia se presentan resultados positivos de hemocultivos en pacientes con neutropenia febril del servicio de</p>	<p><b>Objetivo general:</b> Conocer los principales agentes bacterianos así como la susceptibilidad antimicrobiana en pacientes adultos con enfermedades hematológicas y neutropenia febril hospitalizados en el servicio de hematología durante el periodo 2014 al 2016.</p> <p><b>Objetivos específicos:</b> - Determinar la frecuencia de resultados positivos de hemocultivos en pacientes con neutropenia febril del</p>	<p><b>Hipótesis:</b> Los factores asociados al desarrollo de neutropenia febril son: Edad, sexo, diagnóstico, condición del paciente: debut, continuador o recaída y el tiempo de neutropenia</p>	<p><b>Tipo de investigación:</b> Cuantitativo</p> <p><b>Diseño de estudio:</b> Tipo retrospectivo. Observacional, transversal al descriptivo y analítico.</p>	<p><b>Población de estudio</b> Todos los pacientes del servicio de hematología de adultos del hospital Guillermo Almenara Irigoyen que cursaron con neutropenia febril asociada a bacteriemia, durante el periodo 2014 al 2016.</p> <p><b>Procesamiento de datos</b> Los datos recopilados serán ingresados en una base de datos en el programa excel para su posterior análisis. Preliminarmente, se realizará un control de calidad de la base de datos a través de la consistencia y depuración.</p>	<p>Historias clínicas, variables ingresadas en una base de datos de excel.</p>

	<p>hematología? -¿Cuáles son los factores asociados con bacteriemia en pacientes con neutropenia febril? - ¿Cuál es la prevalencia de mortalidad en pacientes con neutropenia febril y hemocultivo positivo?</p>	<p>servicio de hematología. -Describir y evaluar los factores asociados con bacteriemia en pacientes con neutropenia febril. - Determinar la prevalencia de mortalidad en pacientes con neutropenia febril y hemocultivo positivo.</p>				
--	--	--	--	--	--	--



