



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**EFICACIA DEL LEVOFLOXACINO COMO PROFILAXIS DE
NEUTROPENIA FEBRIL EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA
HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN
2018-2019**

**PRESENTADA POR
DORIS ELIZABETH CUEVA ARICA**

**ASESOR
MTRA. ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA**

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

**LIMA – PERÚ
2020**



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**EFICACIA DEL LEVOFLOXACINO COMO PROFILAXIS DE
NEUTROPENIA FEBRIL EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA
HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN
2018-2019**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA

**PRESENTADO POR
DORIS ELIZABETH CUEVA ARICA**

**ASESOR
MTRA. ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA**

**LIMA, PERÚ
2020**

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Objetivos	3
1.4 Justificación	3
1.5 Viabilidad y factibilidad	4
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1 Antecedentes	5
2.2 Bases teóricas	7
2.3 Definiciones de términos básicos	10
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	
3.1 Formulación de la hipótesis	12
3.2 Variables y su operacionalización	13
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	
4.1 Tipos y diseño	15
4.2 Diseño muestral	15
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	16
4.4 Procesamiento y análisis de datos	16
4.5 Aspectos éticos	16
CRONOGRAMA	17
PRESUPUESTO	18
FUENTES DE INFORMACIÓN	19
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

Las personas con leucemia mieloide aguda en tratamiento quimioterápico de consolidación presentan un alto riesgo de complicaciones severas que incluyen neutropenia profunda y prolongada.

Las infecciones bacterianas son la principal consecuencia de la neutropenia y constituyen una de las principales causas de muerte en esta población. En algunos pacientes que desarrollan neutropenia febril, la readmisión hospitalaria es requerida para tratar las infecciones potenciales que pueden conducir a la muerte (1).

La tasa de neutropenia febril en leucemia mieloide aguda posquimioterapia ha sido reportada aproximadamente en un 85% en la literatura. Debido a la frecuente readmisión como resultado de la neutropenia febril y sus consecuentes infecciones relacionadas en esta población, los esfuerzos son dirigidos a evitar neutropenia febril posquimioterapia de consolidación (2).

La profilaxis antibiótica está recomendada para pacientes con cáncer que tienen alto riesgo de desarrollo de neutropenia febril según la National Comprehensive Cancer Network Guidelines 2016. La leucemia mieloide aguda en quimioterapia de consolidación está dentro de esta categoría, por lo que la mayoría de evidencia apoya el uso de levofloxacino o ciprofloxacino desde que los bacilos gram positivos y gram negativos han sido documentados como agente causante de neutropenia febril (3).

Los antibióticos de fluoroquinolonas atacan a las bacterias al inhibir directamente la síntesis de ADN a través de la girasa de ADN y la inhibición de la topoisomerasa IV. Estos antibióticos son activos contra los bacilos gram negativos; es decir, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* y los cocos gram negativos como *Neisseria spp.* Ciprofloxacino tiende a ser más activa contra las bacterias gram negativas, mientras que levofloxacino y moxifloxacino tienen más actividad contra los cocos gram positivos. Además, levofloxacino y moxifloxacino pueden ser más

activas que ciprofloxacino contra *Streptococcus pneumoniae* (4).

Actualmente, moxifloxacino es el único agente de fluoroquinolona con suficiente actividad contra las bacterias anaeróbicas. Levofloxacino y, hasta cierto punto, ciprofloxacino son eliminadas por los riñones, mientras que moxifloxacino sufre un metabolismo hepático (5). Múltiples ensayos y metanálisis demostraron la eficacia clínica de levofloxacino y ciprofloxacino como antibióticos profilácticos en el contexto del paciente con neutropenia febril (6 7).

Aunque la evidencia disponible de la profilaxis con fluoroquinolonas en cáncer es limitada específicamente para la población con leucemia mieloide aguda que reciben quimioterapia de consolidación, es importante realizar un estudio para evaluar la eficacia de la profilaxis con levofloxacino con el fin de disminuir la readmisión hospitalaria, estancia hospitalaria y mortalidad de este grupo de pacientes. Además, no se cuenta con protocolos establecidos frente a esta conducta en los servicios de Hematología en el Perú.

El Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, lugar donde se realizará el presente estudio, es un Instituto de Salud Especializado III-2, máximo nivel otorgado por el Ministerio de Salud, cuenta con un servicio de Hematología Clínica que consta de 21 camas divididas en sector adultos y pediátrico. En su mayoría los pacientes hospitalizados presentan como diagnóstico neoplasias hematológicas, principalmente leucemia aguda, razón de hospitalización para recibir tratamiento quimioterápico y, neutropenia febril como principal complicación del tratamiento. En 2019, se administró tratamiento quimioterápico a 3000 niños hospitalizados.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la eficacia del levofloxacino como profilaxis de neutropenia febril en pacientes con leucemia mieloide aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara durante el periodo 2018-2019?

1.3. Objetivos

Objetivo general

Determinar la eficacia del levofloxacin como profilaxis de neutropenia febril en pacientes con leucemia mieloide aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara, durante el periodo 2018-2019.

Objetivos específicos

Identificar el régimen de quimioterapia recibido en pacientes con leucemia mieloide aguda que presentaron neutropenia febril.

Determinar el perfil microbiológico de pacientes con leucemia mieloide aguda que presentaron neutropenia febril.

Determinar la incidencia de neutropenia febril e infecciones en pacientes con leucemia mieloide aguda que presentaron neutropenia febril.

1.4 Justificación

La presente investigación es un estudio relevante, pues las personas con leucemia mieloide aguda en tratamiento quimioterápico tienen como principal complicación el presentar neutropenia febril.

Asimismo, el Hospital Guillermo Almenara cuenta con un protocolo reciente respecto al manejo en neutropenia febril enfocado en la población con diagnóstico de leucemia mieloide aguda, como sucede en hospitales referentes del tercer mundo.

El determinar la eficacia de levofloxacin como profilaxis de neutropenia febril beneficiará principalmente a los pacientes con leucemia mieloide aguda que reciben tratamiento quimioterápico. De recibir una profilaxis adecuada, se disminuiría de manera considerable la readmisión hospitalaria, estancia hospitalaria y mortalidad de producto de las complicaciones en este grupo de pacientes.

1.5 Viabilidad y factibilidad

El presente estudio es viable, debido a que la institución donde se recogerá la muestra ha aprobado la realización del presente proyecto. El instrumento que permitirá recabar la información será difundido al personal médico de los servicios de Hematología e Infectología, ya que se tiene la aprobación de cada jefe de servicio.

A su vez, este estudio es factible, pues se tiene el recurso humano y los medios económicos que garanticen la realización de la investigación sin complicaciones.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

En 2019, Owattanapanich y Chayakulkeeree publicaron una revisión sistemática y metanálisis sobre la eficacia y complicaciones de levofloxacino profiláctico en neutropenia febril. Los pacientes que recibieron levofloxacino tuvieron una tasa de neutropenia febril menor que los pacientes que no recibieron profilaxis ($p < 0.00001$). Aunque la profilaxis con levofloxacino en leucemia aguda posquimioterapia mostró ventajas para las complicaciones infecciosas, no afectó la mortalidad (8).

Lee P et al. presentaron un estudio cohorte retrospectivo para determinar la incidencia de neutropenia febril en pacientes que recibieron profilaxis con moxifloxacino o levofloxacino. Fueron incluidos 85 pacientes, de los cuales 22 pacientes experimentaron neutropenia febril que requirió antibióticos intravenosos en el grupo de moxifloxacino y 30 pacientes en el grupo de levofloxacino ($P = 0.190$) (9).

Castañón C et al. realizaron, en 2019, un estudio prospectivo para evaluar el valor de agregar cultivos de vigilancia semanal a la profilaxis con fluoroquinolona en pacientes neutropénicos febriles con leucemia mieloide aguda. La aplicación de esta estrategia logró reducir la mortalidad infecciosa ($p = 0.042$) y se asoció con una mejor supervivencia ($p = 0.001$) (10).

En 2018, Taplitz et al. llevaron a cabo una revisión sistemática sobre profilaxis antimicrobiana en inmunosupresión asociada a cáncer en adultos de alto riesgo. Se recomendó considerar la profilaxis con fluoroquinolona en pacientes con alto riesgo de neutropenia profunda prolongada (11).

Alexander S et al. demostró, en 2018, en un ensayo clínico aleatorizado la eficacia de la profilaxis con levofloxacino sobre la bacteriemia en niños con leucemia aguda. Se seleccionaron 624 pacientes. La probabilidad de bacteriemia fue significativamente menor en el grupo de profilaxis que en el grupo control ($P = 0.001$). No hubo diferencias significativas en la infección grave ($P = 0.20$) (12).

Miluska M et al. ejecutaron en 2018 un metanálisis a fin de revisar el impacto de la profilaxis con fluoroquinolonas en neutropenia. La profilaxis con fluoroquinolonas no tuvo efecto sobre la mortalidad (OR 1.01), pero se asoció con una tasa más baja de infecciones del torrente sanguíneo (OR 0.57) y fiebre (OR 0.32) (13).

En 2018, Lee SSF et al. publicaron una revisión retrospectiva con 110 pacientes con leucemia mieloide aguda (50 recibieron profilaxis y 50 no recibieron profilaxis) que evaluó la eficacia y seguridad de levofloxacino como profilaxis de neutropenia febril. Reingresos hospitalarios por neutropenia febril ocurrieron en el 42% del grupo expuesto frente al 72% del grupo no expuesto ($p=0,002$). La prescripción de levofloxacino, después de quimioterapia en leucemia mieloide aguda, se asocia con una reducción de neutropenia febril (1).

Przybylski y Reeves realizaron un estudio retrospectivo en 2017, comparando el uso de profilaxis con moxifloxacino frente a levofloxacino o ciprofloxacino durante períodos de neutropenia prolongada en 141 personas con leucemia mieloide aguda en tratamiento quimioterápico. La incidencia de neutropenia febril (76 vs. 81%, $p=0.42$) y de infecciones documentadas ($p=0.44$) fue similar entre los que recibieron moxifloxacino y levofloxacino / ciprofloxacino. El reingreso hospitalario por un problema infeccioso ($p=0.39$) también fue similar entre los grupos (14).

Ganti BR et al. estudiaron el impacto de levofloxacino como profilaxis en leucemia mieloide aguda refractarios/recaída. 97 pacientes fueron incluidos en el grupo control (sin profilaxis) y 48 pacientes en el grupo expuesto. La tasa de bacteriemia en el grupo expuesto fue menor (37.5%) en comparación con el grupo control (53.6%, $p=0.0789$). La profilaxis con levofloxacino redujo la tasa de infecciones, sin tasas crecientes de organismos resistentes a múltiples fármacos (15).

En 2016, Carena AA et al. publicaron un estudio prospectivo que describió las características clínicas, microbiológicas y terapéuticas en pacientes neutropénicos que recibieron profilaxis con levofloxacino. El grupo expuesto presentó una proporción menor de infecciones microbiológicamente documentadas ($p=0.012$) que el grupo control (16).

En 2013, De Rosa et al. presentaron un estudio retrospectivo con el fin de informar la incidencia y la etiología de neutropenia febril en pacientes con leucemia mieloide aguda sometidos a profilaxis con levofloxacino. 81 pacientes fueron incluidos en el estudio. Se aisló bacterias gram positivas durante las fases de inducción (80%) y Gram-negativas durante las fases de consolidación (72.4%). La producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en cepas de *E. coli* se informó en un 12,1%, por debajo de la tasa hospitalaria informada durante el período de estudio (17).

Gafter-Gvili et al. realizaron una revisión sistemática en el 2012, teniendo como fin mostrar el beneficio de la profilaxis antibiótica en neutropénicos febriles. 109 ensayos (13 579 pacientes) se seleccionaron. La profilaxis antibiótica disminuyó notablemente el riesgo de muerte (RR 0.66). La reducción más resaltante de la mortalidad fue puesta en manifiesto en los ensayos que emplearon profilaxis con quinolonas (7).

2.2 Bases teóricas

Neutropenia febril

De acuerdo con las guías del NCCN, se define neutropenia a un conteo absoluto de neutrófilos (CAN) menor de $0.5 \times 10^9/l$ o un CAN menor de $1 \times 10^9/l$ que se espera disminuirán a menos de $0.5 \times 10^9/l$ en las próximas 48 horas. A su vez, se cataloga como neutropenia severa a un CAN menor $0.5 \times 10^9/l$, y neutropenia profunda como un CAN menor $0.1 \times 10^9/l$ (3).

Neutropenia febril (NF) está determinado por la presencia de temperatura ≥ 38.3 °C oral o ≥ 38.0 °C sostenida por 1 hora, sumado a neutropenia. Esta misma se presenta como una complicación frecuente posterior al tratamiento quimioterápico. Los pacientes con neoplasias hematológicas presentan NF hasta en un 80%, con tasas de mortalidad que ascienden a 11% aproximadamente (3).

Según lo publicado por la Guía NCCN 2016 respecto al riesgo general de infección en pacientes con cáncer, se encuentran dentro del alto riesgo: trasplante progenitores hematopoyéticos alogénico incluida sangre de cordón, leucemia

aguda en quimioterapia, uso de alemtuzumab, neutropenia anticipada mayor 10 días. Dichos factores, de estar presentes, confieren una incidencia elevada de neutropenia febril, por lo que debe considerarse la profilaxis antibacteriana con fluoroquinolonas, profilaxis antifúngica y la profilaxis con antivirales (3).

El instrumento más utilizado y que permite medir el riesgo de complicaciones de forma práctica es el sistema de puntuación MASCC. Está conformado por una serie de criterios que presentan una puntuación, la cual finalmente se suma:

- Severidad de la enfermedad: Ausencia de síntomas o síntomas leves le otorga 5 puntos. El presentar síntomas moderados otorga 3 puntos.
- No hipotensión (presión arterial sistólica > 90 mm Hg) otorga 5 puntos
- No enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) otorga 4 puntos
- Tumores sólidos o neoplasia hematológica sin fungemia previa otorga 4 puntos
- No deshidratación otorga 3 puntos
- Paciente no hospitalizado otorga 3 puntos
- Edad menor de 60 años otorga 2 puntos

Una puntuación mayor o igual de 21 puntos es considerada de bajo riesgo, teniendo una tasa de complicación grave de 6% y mortalidad de 1%. Pueden manejarse de forma ambulatoria con antibióticos orales. Existen factores de riesgo que deben ser considerados, como son: ECOG \geq 2, bronquitis crónica, insuficiencia cardíaca crónica, hiperglucemia, monocitosis < 200 mm³ y mucositis grado 2 o mayor (17). Por otro lado, los pacientes con una puntuación mayor de 21 son considerados de alto riesgo, y presenta una tasa de complicación grave de 39% y mortalidad, 14%.

Este grupo de pacientes debe ser tratado en un hospital y con antibióticos parenterales de cobertura amplia. También se debe considerar como de alto riesgo: neutropenia prolongada (mayor a 7 días), insuficiencia hepática (aminotransferasa más de 5 veces límite superior del valor normal), insuficiencia renal (depuración de creatinina <30ml/min), comorbilidades (alteraciones neurológicas, infección de dispositivos intravasculares) (18).

El riesgo de presentar NF guarda relación con la quimioterapia recibida y la intensidad de la misma. Los regímenes de quimioterapia de leucemia mieloide aguda (inducción o consolidación) emplean citarabina y doxorubicina, los cuales presentan un riesgo de neutropenia febril mayor 20%, por lo que son catalogados como esquemas de quimioterapia con alto riesgo de NF (19).

Con respecto al enfoque diagnóstico, los médicos deben asumir que la fiebre en un paciente con neutropenia por terapia del cáncer es el resultado de una infección. El enfoque de diagnóstico inicial debe maximizar las posibilidades de establecer diagnósticos clínicos y microbiológicos que puedan afectar la elección y el pronóstico antibacteriano. Una evaluación sistemática debe incluir lo siguiente:

- a. Historial completo y examen físico para identificar focos infecciosos.
- b. Recuento sanguíneo completo, creatinina sérica, electrolitos, nitrógeno ureico en sangre y concentraciones de lactato sérico; y pruebas de función hepática, que incluyen bilirrubina total, fosfatasa alcalina y concentraciones de transaminasas
- c. Al menos dos grupos de hemocultivos de diferentes sitios anatómicos, incluido un sitio periférico y una línea de luz de un catéter venoso central, si está presente, aunque el panel de expertos reconoce que algunos centros pueden modificar esta práctica y usar solo cultivos periféricos. dado el potencial de resultados falsos positivos con hemocultivos de la línea lumen de un catéter venoso central
- d. Cultivos de otros sitios, como orina, tracto respiratorio inferior, LCR, heces o heridas, según lo indicado clínicamente
- e. Estudio de imágenes de tórax para pacientes con signos y/o síntomas de infección del tracto respiratorio inferior
- f. Pacientes con una enfermedad similar a la influenza (es decir, aparición repentina de una enfermedad respiratoria caracterizada por fiebre y tos y al menos uno de los siguientes: malestar, dolor de garganta, coriza, artralgias o mialgias) en el contexto de una afección respiratoria adquirida en la comunidad.
- g. La primera dosis de terapia empírica debe administrarse dentro de 1 hora después de la clasificación desde la presentación inicial (20).

La profilaxis antibiótica pretende disminuir las complicaciones infecciosas que se presentan durante la neutropenia después de quimioterapia. Frecuentemente, se emplea fluoroquinolonas, cubriendo así bacilos gram negativos, incluida *Pseudomonas aeruginosa*. Por otro lado, se ha evidenciado su eficacia en cuanto a disminución de los casos de infecciones con aislamiento microbiológico, incidencia de neutropenia febril, estancia hospitalaria y tasa de mortalidad. La guía NCCN 2016 recomienda el uso de levofloxacino a dosis de 500 mg oral una vez al día en pacientes calificados como alto riesgo, y se valora el predominio local de resistencia a las fluoroquinolonas (21).

2.3 Definiciones de términos básicos

Neutropenia febril: Definida por temperatura $> 38.3^{\circ}\text{C}$ oral o dos mediciones continuas de $> 38.0^{\circ}\text{C}$ por 1 hora y un conteo absoluto de neutrófilos (CAN) $< 0.5 \times 10^9/\text{l}$ o una CAN menor de $1 \times 10^9/\text{l}$ y una predicción de que disminuirán a $\leq 0.5 \times 10^9/\text{l}$ en las siguientes 48 horas (19).

Leucemia mieloide aguda: Es una neoplasia hematológica provocada por una proliferación incontrolada de células inmaduras de origen mieloide en la médula ósea (22).

Levofloxacino: Es un antibiótico del grupo de las quinolonas de tercera generación, más concretamente una fluoroquinolona (23).

Quimioterapia: Tratamiento para neoplasias en la que se administra sustancias químicas para inducir apoptosis de estas células. Cuenta con fases: inducción y consolidación (22).

Reingreso hospitalario: Aquel ingreso programado o urgente que se produce tras el alta del paciente en un plazo de tiempo determinado. Se encuentra relacionado a la misma patología, si ocurre en menos de los 7 días (24).

Estancia hospitalaria: Número promedio de días de permanencia por parte de los usuarios en áreas de hospitalización. Se califica como prolongada a aquella que

sobrepasa el estándar mayor o igual a 9 días considerado para un hospital de nivel tres (25).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

H1: Es eficaz el uso de levofloxacino como profilaxis de neutropenia febril en leucemia mieloide aguda posquimioterapia.

Ho: No es eficaz el uso de levofloxacino como profilaxis de neutropenia febril en leucemia mieloide aguda posquimioterapia.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y valores	Medio de verificación
Quimioterapia	Tratamiento para neoplasias en la que se administra sustancias químicas para inducir apoptosis de estas células	Cualitativo	Régimen	Nominal	Inducción Consolidación Rescate	Historia clínica
Perfil microbiológico	Bacteria aislada en hemocultivo	Cualitativa	Patógeno	Nominal	Bacterias Gram + Bacterias Gram -	Historia clínica
Incidencia de Neutropenia febril	Temperatura >38.3°C oral o dos mediciones continuas de >38.0°C por 1 hora y un conteo absoluto de neutrófilos (CAN) <0.5 x 10 ⁹ /l o una CAN menor de 1 x 10 ⁹ /l y una predicción de que disminuirán a ≤0.5 x 10 ⁹ /l en las siguientes 48 horas	Cuantitativo	Neutrófilos/l	Ordinal	Severa: CAN < 0.5 x 10 ⁹ /l Profunda: CAN < 0.1 x 10 ⁹ /l	Historia clínica
Uso de levofloxacinoprofiláctico	Antibiótico del grupo de las quinolonas de tercera generación, más concretamente una fluoroquinolona.	Cualitativo	Toma de medicamento	Nominal	Sí: uso de levofloxacinoprofiláctico No: no uso de levofloxacinoprofiláctico	Historia clínica

Reingreso hospitalario	Ingreso programado o urgente relacionado a la patología que originó su primer ingreso tras el alta en un plazo de 7 días	Cualitativo	Número de reingresos	Nominal	Sí: reingreso en <7 días No: no reingreso en <7 días	Historia clínica
Estancia hospitalaria	Número promedio de días de permanencia por parte de los usuarios en áreas de hospitalización	Cualitativo	Total de días - estancias/Nº total de egresos	Nominal	Estándar: <=9 días Prolongada: >9 días	Historia clínica
Sexo	Conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer	Cualitativo	Sexo biológico	Nominal	Masculino Femenino	Historia clínica
Edad	Tiempo de vida desde el nacimiento	Cuantitativo	Años	Ordinal	20 a 60 años	Historia clínica

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Respecto a la intervención del investigador: observacional

Respecto al alcance: analítico

Respecto al número de mediciones de las variables de estudio: longitudinal

Respecto al momento de recolección de datos: retrospectivo

4.2 Diseño muestral

Población universo

Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda.

Población de estudio

Pacientes que ingresaron al Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2018-2019 por leucemia mieloide aguda que cursan con neutropenia posquimioterapia de inducción o consolidación: 200 pacientes que serán divididos en 2 grupos (100 para casos que recibieron profilaxis con levofloxacino y 100 para controles que no recibieron profilaxis con levofloxacino).

Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra es igual a la población: 200 pacientes que serán divididos en 2 grupos (100 para casos y 100 para controles).

Muestreo

No probabilístico por conveniencia.

Criterios de selección

Criterios de inclusión grupo casos y control

-Pacientes entre 20 a 60 años

-Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda que cursan con neutropenia posquimioterapia de inducción o consolidación

-Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda que completaron quimioterapia de inducción o consolidación

Criterios de exclusión grupo casos

- Los que presentaron intolerancia al uso de levofloxacino por lo que no continuaron con el medicamento
- Los que no desean participar en el estudio
- Los que tuvieron historias clínicas incompletas
- Los que recibieron otro antibiótico diferente a levofloxacino

4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

Las historias clínicas que pertenecen al grupo casos (los que han recibido profilaxis con levofloxacino) y control (los que no recibieron profilaxis con levofloxacino) se observarán.

La recolección de datos se llevará a cabo a través de registro de datos mediante historias clínicas de los pacientes hospitalizado en el servicio de hematología clínica del Hospital Nacional Guillermo Almenara.

Como instrumento de recolección y medición de variables se usará una ficha de recolección de datos elaborada por el investigador, por lo que no requerirá validación. Se consignarán como variables la edad y sexo del paciente, quimioterapia recibida, neutropenia posquimioterapia, profilaxis con levofloxacino, agente microbiológico aislado, reingreso y estancia hospitalaria.

La recolección de datos será realizada por el investigador durante el periodo comprendido de Mayo a Junio del 2020 y tendrá como lugar el archivo de historias clínicas del Hospital Nacional Guillermo Almenara.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Se analizarán los datos mediante la prueba Chi cuadrado. Se utilizará para el análisis IBM SPSS Statistics Base 22.0 y, los resultados se mostrarán en gráficos.

4.5 Aspectos éticos

Se solicitará autorización al Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen con el fin de revisar las historias clínicas. No existen conflicto de intereses.

CRONOGRAMA

Pasos	2020											
	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Redacción final del proyecto de investigación		X	X									
Aprobación del proyecto de investigación				X								
Recolección de datos					X	X						
Procesamiento y análisis de datos							X					
Elaboración del informe								X				
Correcciones del trabajo de investigación									X			
Aprobación del trabajo de investigación										X		

PRESUPUESTO

Para llevar a cabo el presente proyecto de investigación, se utilizarán los siguientes recursos:

Concepto	Monto (soles)
Útiles de escritorio	400.00
Software	900.00
Imprenta	410.00
Logística	290.00
Movilidad	1000.00
TOTAL	3000.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Lee, Samantha S. F., Adrienne E. Fulford, Maureen A. Quinn, Jamie Seabrook, y Irina Rajakumar. Levofloxacin for Febrile Neutropenia Prophylaxis in Acute Myeloid Leukemia Patients Associated with Reduction in Hospital Admissions. *Supportive Care in Cancer*. 26: 1499-1504. [Internet]. 2018. Extraído el 11 de octubre del 2018. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3976-1>
2. Bucaneve G, et all. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med*. 353(10): 977–87. [Internet] 2009. Extraído el 11 de octubre del 2018. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044097>.
3. Baden LR, et all. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw* 14(7): 882–913. [Internet] 2016. Extraído el 14 de octubre del 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0093>.
4. Drlica K, Zhao X. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4- quinolones. *Microbiol Mol Biol*. 61 (3):377-92. [Internet] 1997. Extraído el 14 de noviembre del 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC232616/>
5. Wolfson JS, Hooper DC. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *Clin Microbiol*. 2(4): 378-424. [Internet] 1989. Extraído el 14 de octubre del 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC358131/pdf/cmr00054-0058.pdf>
6. 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: 1-9. [Internet] 2014. Extraído el 16 de noviembre del 2019. Disponible

en:<https://doi.org/10.1155/2014/986938>.

7. Gafter-Gvili A, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst.* 1:CD004386. [Internet] 2012. Extraído el 16 de octubre del 2018. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004386.pub3>.
8. Owattanapanich, W y Chayakulkeeree M. Efficacy of levofloxacin as an antibacterial prophylaxis for acute leukemia patients receiving intensive chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Hematology.* 24 (1): 362-68. [Internet] 2019. Extraído el 03 de enero del 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30880638>
9. Lee et al. Moxifloxacin versus Levofloxacin for Antibacterial Prophylaxis in Acute Leukemia Patients. *Journal of Oncology Pharmacy Practice.* 25 (3): 758-61. [Internet] 2019. Extraído el 03 de enero del 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1078155217752074>.
10. Castañón C, et al. The Value of Adding Surveillance Cultures to Fluoroquinolone Prophylaxis in the Management of Multiresistant Gram Negative Bacterial Infections in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Med.* 8 (11): 1985. [Internet] 2019. Extraído el 03 de enero del 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6912560/>
11. Taplitz RA, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 36 (1): 3043. [Internet] 2018. Extraído el 03 de enero del 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=30179565>.
12. Alexander S, et al. Effect of Levofloxacin Prophylaxis on Bacteremia in Children With Acute Leukemia or Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 320(10): 995-1004. [Internet] 2018. Extraído el 03 de enero del 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.12512>.

13. Mikulska M, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *Journal of Infection*. 76 (1): 20-37. [Internet] 2018. Extraído el 03 de enero del 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29079323>
14. Przybylski, DJ, y Reeves, DJ. Moxifloxacin versus Levofloxacin or Ciprofloxacin Prophylaxis in Acute Myeloid Leukemia Patients Receiving Chemotherapy. *Supportive Care in Cancer* . 25(12): 3715-21. [Internet] 2017. Extraído el 16 de noviembre del 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3797-2>.
15. Ganti, B. R., Marini, B. L., Nagel, J., Bixby, D., y Perissinotti, A. J. Impact of antibacterial prophylaxis during reinduction chemotherapy for relapse/refractory acute myeloid leukemia. *Supportive Care in Cancer*. 25(2): 541–547. [Internet] 2017. Extraído el 20 de agosto del 2018. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00520-016-3436-3>
16. Carena, AA et al. Levofloxacin prophylaxis in neutropenic patients. *Medicina*. 76 (5): 295-303. [Internet] 2016. Extraído el 03 de febrero del 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27723617>
17. De Rosa, FG, et al. Epidemiology of bloodstream infections in patients with acute myeloid leukemia who undergo prophylaxis with levofloxacin. *BMC Infectious Diseases*. 13(1): 563. [Internet] 2013. Extraído el 16 de octubre del 2018. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-563>.
18. Aguado, José María, et al. Manejo de la infección y la neutropenia febril en el paciente con cáncer sólido. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 35 (7): 451-60. [Internet] 2017. Extraído el 16 de agosto del 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.06.005>.
19. Klastersky, J., et al. Management of Febrile Neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 27(5): 111-18. [Internet] 2016. Extraído el 20 de octubre del 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw325>.

20. Rivas Llamas, José Ramón. Neutropenia febril: el punto de vista del hematólogo. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 15(4): 212-21. [Internet] 2016. Extraído el 20 de octubre del 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2016.07.005>.
21. Gaviria, LM. Impacto clínico de la profilaxis con levofloxacino en pacientes neutropénicos con neoplasias hematológicas. *Acta Médica Colombiana*. 41(4): 219-20. [Internet]. 2016. Extraído el 15 de noviembre del 2018. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=163149123003>.
22. Sociedad Argentina de Hematología. Leucemia Mieloblástica Aguda. Guías de diagnóstico y tratamiento. 117-48. [Internet]. 2012. Extraído el 15 de noviembre del 2018. Disponible en: http://sah.org.ar/docs/117-148.2B_SAH_GUIA2012_LeucMieloblasticaAg.pdf
23. Juste Diez de Pinos, J L, M Adrover Rigó, y J Ribas Sala. Levofloxacino, fluorquinolona de tercera generación. *Farmacia Hospitalaria*. 24(5): 288-95. [Internet]. 2000. Extraído el 10 de noviembre del 2018. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-articulo-levofloxacino-fluorquinolona-tercera-generacion-10018873>
24. Espinar Martínez, JL, Rodríguez Cortés, G y Espinar Martínez, L. Análisis de los reingresos como indicador de calidad del hospital San Juan de la Cruz. [Internet]. 2011. Extraído el 25 de noviembre del 2018. Disponible en: https://www.juntadeandalucia.es/agenciadecalidadsanitaria/formacionsalud/gestor/es/difusion_contenido/articulos/articulo_0110_Analisis_reingresos_indicador_calidad_hospital_San_Juan_Cruz.html.
25. Moreno Domene, Pilar; Estévez Lucas. Joaquín; Moreno Ruiz, José Antonio. Indicadores de Gestión Hospitalaria. *Sedisa*. 21(16). [Internet]. 2010. Extraído el 26 de noviembre de 2018. Disponible en: http://directivos.publicacionmedica.com/spip.php?article381&var_mode=calcul.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
EFICACIA DEL LEVOFLOXACINO COMO PROFILAXIS DE NEUTROPENIA FEBRIL EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN 2018-2019	¿Cuál es la eficacia del levofloxacino como profilaxis de neutropenia febril en pacientes con leucemia mieloide aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara durante el periodo 2018-2019?	<p>Objetivo general</p> <p>Determinar la eficacia del levofloxacino como profilaxis de neutropenia febril en pacientes con leucemia mieloide aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara durante el periodo 2018-2019</p> <hr/> <p>Objetivos específicos</p> <p>Identificar el régimen de quimioterapia recibido en pacientes con leucemia mieloide aguda que presentaron neutropenia febril.</p> <p>Determinar el perfil microbiológico de pacientes con leucemia mieloide aguda que presentaron neutropenia febril</p> <p>Determinar la incidencia de neutropenia febril e infecciones en pacientes con leucemia mieloide aguda que presentaron neutropenia febril.</p>	<p>Hipótesis general</p> <p>Es eficaz el uso de levofloxacino como profilaxis de neutropenia febril en leucemia mieloide aguda post quimioterapia</p>	Observacional Analítico Longitudinal Retrospectivo Cohortes	<p>Población de estudio: Pacientes que ingresaron al Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2018-2019 por Leucemia Mieloide Aguda que cursan con neutropenia post quimioterapia</p> <p>Los datos se analizarán mediante la prueba Chi cuadrado. Se utilizará para análisis IBM SPSS Statistics Base 22.0</p>	Ficha recolección de datos

2. Instrumento de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FECHA:	
DATOS PERSONALES	
NOMBRES	APELLIDOS
EDAD	SEXO
FECHA DE HOSPITALIZACIÓN	FECHA DE ALTA
QUIMIOTERAPIA RECIBIDA: -INDUCCIÓN : -CONSOLIDACIÓN: -RESCATE :	NEUTROPENIA POSQUIMIOTERAPIA -SEVERA : -PROFUNDA :
USO DE LEVOFLOXACINO COMO PROFILAXIS -SÍ : N.º DÍAS: -NO:	AGENTE MICROBIOLÓGICO AISLADO:
REINGRESO <7 DÍAS: -SÍ : -NO :	ESTANCIA HOSPITALARIA: -ESTÁNDAR : -PROLONGADA: