



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**FACTORES CLÍNICOS ASOCIADOS A BACTERIEMIA EN
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA HOSPITAL NACIONAL
GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN 2018**



**PRESENTADA POR
JESSICA PONCE ANTON**

**ASESOR
MTRA ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA**

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

**LIMA – PERÚ
2019**



**Reconocimiento
CC BY**

El autor 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**

**FACTORES CLÍNICOS ASOCIADOS A BACTERIEMIA EN
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA HOSPITAL NACIONAL
GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN 2018**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA

**PRESENTADO POR
JESSICA PONCE ANTON**

**ASESOR
MTRA ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA**

**LIMA, PERÚ
2019**

ÍNDICE

	Págs
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción de la situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	4
1.4 Justificación	5
1.5 Viabilidad y factibilidad	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	6
2.1 Antecedentes	6
2.2 Base teorías	12
2.3 Definición de términos básicos	22
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	23
3.1 Formulación de la hipótesis	23
3.2 Variables y su operacionalización	23
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	24
4.1 Tipo y diseño	24
4.2 Diseño muestral	24
4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos	25
4.4 Procesamiento y análisis de datos	26
4.5 Aspectos Éticos	27
CRONOGRAMA	28
PRESUPUESTO	29
FUENTES DE INFORMACIÓN	30

ANEXOS

1. Matriz de consistencia
2. Instrumento de recolección de datos
3. Formato de juicio de expertos

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

La leucemia mieloide aguda (LMA) es un tipo de cáncer relacionado a la sangre. Este es agresivo, poco frecuente y tiene una alta tasa de mortalidad. Este tipo de neoplasia requiere de un tratamiento inmediato con quimioterapia intensiva y a veces con terapia de medula ósea (1). Por otro lado, los pacientes que son sometidos a terapia para neoplasias malignas hematológicas, como la leucemia mieloide aguda, presentan un riesgo significativo de infección potencialmente mortal, principalmente debido a la naturaleza inmunosupresora de la enfermedad subyacente así como por la neutropenia generada por la terapia de inducción (1,2,3).

La terapia de inducción consiste en la administración de daunorubicina (DNR) durante tres días y citarabina (Ara-C) durante siete, el cual es considerado el esquema estándar y de primera línea en pacientes con leucemia mieloide aguda y menores de 60 años (4,5). Los resultados de la terapia han mejorado en los últimos años, debido a la intensificación de la dosis de Ara-C y la aplicación de nuevos fármacos como cladribine y fludarabine. Sin embargo, se ha notificado el efecto inmunosupresor de este tipo de fármacos y el incremento en la incidencia de infecciones relacionadas. Esta también puede generar neutropenia prolongada, anemia y trombocitopenia (4).

Las infecciones por bacterias representan la principal causa de morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes (6,7). De la misma forma, se ha informado que varios factores de riesgo, principalmente la neutropenia profunda (recuento de neutrófilos $< 0,1 \times 10^9$) que dura más de 10 días, aumentarían la susceptibilidad a la bacteriemia en este tipo de pacientes (4). Esta puede presentarse hasta en el 80% de los casos mundiales y presenta una potencial mortalidad, cuya tasa podría llegar hasta el 11% (7,8). Su incidencia en países desarrollados como Estados Unidos se estima en 60 294 por año, incluidos 7.83 casos por cada 1000 pacientes con cáncer, sin embargo, estas cifras se incrementan a 43.3 casos por 1000 cuando se trata de tumores hematológicos malignos (9). Jacob et al (10). En 2014,

estudiaron la aparición de neutropenia febril en individuos con tumores sólidos y neoplasias malignas hematológicas que se sometían a quimioterapia. Un Instituto de Salud en la India reveló que el 56.25% de los episodios de neutropenia febril presentaron mayormente a infecciones por bacterias gramnegativas. Así mismo, la investigación llevada a cabo por Kalaskar et al. refirió que las tasas recientes de bacteriemia durante la inducción han sido del 27.8%. Predominaron los organismos grampositivos en el 80% de los casos. Además, otros factores de riesgo como la inmunidad celular y humoral generada por la enfermedad subyacente así como el número de catéteres venosos que penetran la piel, predispondrían la bacteriemia, la intensificación y el uso prolongado de fármacos quimioterapéuticos también se han relacionado con la presencia de bacteriemia (4). Sin embargo las investigaciones ejecutadas son limitadas y no han sido concluyentes. Por ello, son necesarios estudios donde se identifique los factores clínicos asociados a la bacteriemia en pacientes con terapia de inducción, como una forma de prevenir la mortalidad, sin embargo, actualmente son pocas las investigaciones nacionales centradas en determinarlos, a pesar de su importancia clínica.

En el Perú, una investigación llevada a cabo por Hernández et al., en 2011, reveló que el 35.4% de los paciente sometidos a terapia de inducción de LMA presentaron bacteriemia, principalmente en mujeres (52.38%), niños entre 2 y 9 años (76.19%), el uso de acceso venoso periférico (96.54%) así como la presencia de bacterias grampositivas (10.26%) (12).

A nivel del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, no se tiene un estimado sobre la presencia de LMA. Presumiblemente, se podría esperar una prevalencia de 2.14 casos por 100 000 habitantes, tal y como se refirió en la Guía de Práctica Clínica de LMA del Ministerio de Salud (13). Allí, también, se menciona a la terapia de inducción como parte del manejo estándar, sin embargo, en base a los reportado en la investigación de Hernández et al., presumiblemente el 35.4% de los pacientes con terapia de inducción presentarían bacteriemia; complicación de elevada prevalencia y que es necesario su manejo precoz y adecuado sobre todo por su elevada mortalidad. Debido a ello, el personal de salud encargado necesita de instrumentos que permitan la identificación de aquellos pacientes más vulnerables, por ello, ejecutar investigaciones con el propósito de determinar los factores

asociados a la presencia de bacteriemia en pacientes con terapia de inducción es sumamente importante, a pesar de ello, la información disponible sobre estos factores en este contexto hospitalario es inexistente.

Por lo planteado, la presente investigación busca determinar los factores clínicos asociados a la bacteriemia en pacientes con terapia de inducción de LMA en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (12).

1.2 Formulación del problema

¿Cuáles son los factores clínicos asociados a la bacteriemia en pacientes con leucemia mieloide aguda hospitalizados en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2018?

1.3 Objetivos

Objetivo general

Determinar los factores clínicos asociados a la bacteriemia en pacientes con leucemia mieloide aguda hospitalizados en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2018.

Objetivos específicos

Determinar si la presencia de sintomatología es un factor clínico asociado a la bacteriemia en pacientes con leucemia mieloide aguda hospitalizados en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2018.

Determinar si la quimioterapia es un factor clínico asociado a la bacteriemia en pacientes con leucemia mieloide aguda hospitalizados en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2018.

Determinar si el uso de catéteres es un factor clínico asociado a la bacteriemia en pacientes con leucemia mieloide aguda hospitalizados en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2018.

Determinar si neutropenia profunda es un factor clínico asociado a la bacteriemia en pacientes con leucemia mieloide aguda hospitalizados en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2018.

1.4 Justificación

La ejecución de la presente investigación se justifica ya que brinda información relevante sobre la bacteriemia asociada a terapia de inducción de leucemia aguda mieloide y los factores asociados a la misma, permitiendo conocer aquellos pacientes con mayor riesgo de desencadenar esta afección muchas veces mortal. De la misma forma, al haber investigaciones limitadas sobre este tema en particular puede servir de ejemplo para la ejecución de más investigaciones sobre el tema.

La socialización de los resultados en el nosocomio de estudio permitirá la sensibilización entre el personal médico sobre la instauración del tratamiento antibiótico de manera precoz e individualizada con un enfoque en estrategias preventivas basadas en los factores encontrados de tal manera que los resultados de la terapia de inducción sean positivos y el riesgo de mortalidad se controle.

1.5 Viabilidad y factibilidad

El presente estudio será viable, debido a que se solicitarán con antelación los permisos a las entidades correspondientes para la elaboración y ejecución del estudio; además, se tendrá acceso a las historias clínicas de los pacientes que cumplan con los criterios de selección.

Por otro lado, este trabajo será factible, ya que la investigadora tendrá disponibilidad de tiempo para la ejecución del proyecto, es decir, para la recolección de la información necesaria; además, contará con los recursos materiales que sean necesarios, y, finalmente, se debe de considerar que este estudio será totalmente autofinanciado desde su inicio hasta su fin.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Kalaskar P, et al. publicaron en la India, en 2017 Estudio comparativo de bacteriemia en leukemia mieloide aguda de acuerdo a diferentes fases de tratamiento: podemos preveer el microorganismo.

Los resultados demostraron que, durante la inducción, hubieron 52 episodio febriles y 25 hemocultivos positivo, los cuales 15 eran de gramnegativos, en la consolidación con 12 hemocultivos positivos y 7 eran gramnegativos.

Concluyeron que el organismo predominante fue el gramnegativo en ambas terapias, pero los hemocultivos positivos disminuyeron en la consolidación (11).

Conn J, et al. publicaron en Alemania en 2017 el artículo Bajas tasas de antibioco-resistencia y mortalidad asociada en una cohorte de pacientes de alto riesgo. Se evidenció mortalidad luego de 30 días de la infección del torrente sanguíneo en nueve pacientes, los organismos aislados fueron *Clostridium septicum*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Stenotrophomonas maltophilia, *Serratia marcescens* y *Escherichia coli*, de los cultivos hematológicos el 60% eran neutropenicos, de los cuales el 15.6% tenían bacteriemia. Los pacientes neutropenicos predominaron los gramnegativos, como *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*.

Concluyeron que la presencia de organismos resistentes destaca la importancia de vigilar los patrones, intensificación de la terapia antimicrobiana (14) .

Webb B, et al. publicaron en Estado Unidos, en 2017, Predicción de bacteriemia asociado a resistencia de vancomicina en enterococcus en pacientes que fueron sometidos a terapia de Inducción de Leucemia aguda o transplante hematopoyético. Con el propósito de determinar en qué momento utilizar

tratamiento empírico de la terapia anti *enterococcus* resistente a la vancomicina, para ello se seleccionaron seiscientos sesenta y cuatro admisiones.

Se evidenció que la mortalidad y la duración de la estancia hospitalaria fueron mayor en pacientes con *enterococcus* resistente a la vancomicina; la insuficiencia renal, uso de amino glucósidos, uso de antibióticos .Concluyeron que el puntaje predictivo basado en factores de riesgo es justificable para paciente con neoplasia para *enterococcus* resistente a la vancomicina (15).

Kolonen A, et al. publicaron en Finlandia en 2017 el artículo Bacteriemia en pacientes con leucemia mieloide aguda tratados de acuerdo al grupo AML-2003: Un estudio prospectivo nacional. Con el fin de establecer la incidencia, etiología microbiana, factores de riesgo y pronóstico de las infección del torrente sanguíneo en pacientes con leucemia mieloide aguda.

Para ello se realizó un estudio prospectivo en trescientos cincuenta y siete pacientes de 16 a 65 años de edad. Los resultados demostraron que hubieron 5.3% hemocultivos positivos, siendo la incidencia de 16.7% de los cuales 20 pacientes murieron a causa de una infección.Los microorganismos detectados con mayor frecuencia fueron *estafilococos caoagulasa negativo, estreptococos del grupo viridans, enterococos, enterobacterias*.

Concluyeron que las infecciones hematológicas por *enterococos* aumentaron y la mortalidad relacionados con la infección disminuyó (16).

Othus M, et al.publicaron en Estados Unidos en 2015 el artículo Disminución de las tasas de mortalidad relacionada con el tratamiento en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda debut que recibieron régimen de quimioterapia intensa. Un Reporte del Hospital MD Anderson con la finalidad de examinar la relación entre el tiempo y las tasas de mortalidad relacionada con el tratamiento después de considerar otras variables.

Incluyeron a mil cuatrocientos nueve pacientes de nueve ensayos entre 1991 y 2009. Las tasas de la mortalidad relacionada con el tratamiento disminuyeron

mayormente en los pacientes tratados en los ensayos del grupo oncológico. Se demostró una disminución significativa de la mortalidad a lo largo del tiempo, la disminución de esta mortalidad no se limitó a pacientes jóvenes, si no en aquellos con mejor rendimiento o menor recuento de glóbulos blancos.

Concluyeron que la mortalidad relacionada con el tratamiento es un problema de control histórico (17).

Buckley S, et al. publicaron en Estados Unidos, en 2015, el artículo Predicción de Efectos Adversos durante Quimioterapia de Inducción para Leucemia Mieloide Aguda o Síndrome Mielodisplásico de alto grado . Con el objetivo de relacionar las características del tratamiento previo con los resultados adversos tempranos en los pacientes con quimioterapia de inducción intensiva para leucemia mieloide aguda.

Se realizó un estudio retrospectivo, donde se estudiaron a doscientos cinco pacientes que recibían quimioterapia. Los resultados demostraron que el recuento de neutrófilos $< 500 \text{ cel/mm}^3$, se asoció con el desarrollo de la fiebre, además de la infección y la bacteriemia.

Los pacientes que lograron remisión completa la neutropenia con $< 500 \text{ cel/mm}^3$ se asoció con el retraso de la recuperación. Concluyeron que la bacteriemia es mayor en pacientes con neutropenia grado 4 ($< 500 \text{ cel /mm}^3$) (2).

De Rosa F, et al. ejecutaron un trabajo en Italia, en 2013, sobre epidemiología de las bacteriemias en pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda que recibieron profilaxis con levofloxacino. El objetivo consistió en informar sobre la incidencia y la etiología de las infecciones del torrente sanguíneo en pacientes con leucemia mieloide aguda sometida a profilaxis con levofloxacino durante episodios neutropénicos.

Realizaron un estudio retrospectivo, donde participaron 81 pacientes pero se analizaron 200 episodios en pacientes neutropénicos. Las bacterias que mayormente fueron aisladas fueron *gram positivas* en la inducción del tratamiento y *gram negativas* en la consolidación del tratamiento.

Concluyeron que las *bacterias gram positivas* son más frecuentes en la inducción de la quimioterapia, mientras que las *bacterias gram negativas* son las frecuentes en la consolidación de esta (18).

En 2014 según Hinojosa-Andia y Del Carpio-Jayo concluyeron que los gérmenes mas asociados a neutropenia febril son los *gram negativos* en pacientes que reciban quimioterapia de reinducción en un 37.5%.

En cuanto al patrón de susceptibilidad antibiótica, se encontró que la resistencia bacteriana a Ciprofloxacino y Levofloxacino fue importante tanto en gérmenes gram positivos y negativos (40% y 28%, respectivamente). Así como la resistencia a Ceftazidime en gram negativos (44%), particularmente de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. La resistencia a Amikacina o a Imipenem fue 6% en bacterias gram negativas.

Entre los 5 casos de resistencia a Imipenem, el 60% fueron en reinducción y el 80% fueron bacteriemias por *Pseudomonas*. La resistencia a Cefepime llegó a 38%. El 41% de bacterias gram negativas aisladas presentó resistencia simultánea a Ceftazidime y a Cefepime. La resistencia a Amoxicilina/Ác. Clavulánico se encontró en 12%. Se demostró el gran espectro de Resistencia de las bacterias involucradas en los casos de neutropenia febril en pacientes hematológicos dentro de los cuales se encuentra (25).

En 2016, según la Guía Esmo de manejo de neutropenia febril la mortalidad, uso de recursos de salud y que también compromete de manera negativa en el tratamiento. A veces causa retraso y reducción de la dosis de quimioterapia, en el caso de neutropenia febril se delimita un pobre pronóstico en pacientes en quienes se confirma bacteriemia con tasas de mortalidad que llegan al 18%.

La mortalidad varía de acuerdo al MASCC prognostic index quien señala tasas menores al 5% con un MASCC score ≥ 21 , pero altas 40% con un índice MASCC <15 .

Es importante que la identificación de bacteriemia por hemocultivo se logra identificar en aproximadamente 20% de los pacientes con neutropenia febril, lo que nos ayuda a ajustar la terapia antibiótica (26).

En 2017 Lee SSF, Fulford AE, Quinn MA, et al. Un estudio retrospectivo en donde participaron 50 pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda que siguieron profilaxis con levofloxacino vía oral.

En total, 50 pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda que no recibieron profilaxis con levofloxacino posterior a terapia de consolidación en donde se concluyó está asociada con reducción en neutropenia febril (27).

En 2017, según Jason R. Conn, Elizabeth M. Catchpoole, Naomi Runnegar, et al. Encontraron que en los pacientes neutropénicos, los organismos mayormente aislados fueron predominantemente gram-negativos (76.2%). Los organismos más comúnmente aislados son *E.Coli*, *Enterobacter cloacae*, *pseudomona aeruginosa* y *klebsiella pneumoniae* cuentan como el 90.4%. El porcentaje restante: 19.9% estaba liderado por los Gram positivos.

Las tasas de mortalidad a los 30 días en aquellos pacientes catalogados como de alto riesgo y con hemocultivo positivo es del 5.9%. En este estudio, se demuestra que la mortalidad en los pacientes asociada a bacteriemia es baja en el centro donde se realice el estudio, la tasa de resistencia que se reporta en este estudio es baja y se resalta la seguridad en el uso de fluoroquinolonas como profilaxis.

Sin embargo este estudio tiene la limitante que el estudio es retrospectivo y realizado en un solo centro, además de no haber tomado como patógenos a organismos que se consideran contaminantes debido a que la población estudiada (leucemia y linfoma) (28).

En 2005, Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L, et al. demostraron que la cefepima se asoció con una mayor mortalidad por todas las causas a los 30 días que otros betalactámicos (RR 1.44, IC 95% 1.06-1.94, 3.123 participantes).

Los carbapenémicos se asociaron con menos modificaciones al tratamiento, incluida la adición de glicopéptidos, que la ceftazidima u otros comparadores. Los eventos adversos fueron significativamente más frecuentes con los carbapenémicos, específicamente la colitis pseudomembranosa (RR 1.94, IC 95% 1.24-3.04, 2.025 participantes).

Se concluyó que el uso de cefepima para la neutropenia febril se asocia con una mayor mortalidad y debe considerarse cuidadosamente a la espera de un análisis posterior. El uso empírico de carbapenémicos implica menos modificaciones en el tratamiento, pero una mayor tasa de colitis pseudomembranosa. Ceftazidima, piperacilina / tazobactam, imipenem / cilastatina y meropenem parecen ser agentes adecuados para la monoterapia (29).

2.2 Bases teóricas

Terapia de inducción de leucemia mieloide aguda

La leucemia mieloide aguda es un grupo de alteraciones clonales a nivel de las células madre hematopoyética que se da a consecuencia del aumento de células no funcionales categorizadas como mieloblastos (19). La terapia de inducción es considerada el primer tratamiento que se administra a esta afección (20).

Generalmente, el manejo en este tipo de pacientes es la quimioterapia, su objetivo es eliminar de manera precoz la mayor cantidad posible de células leucémicas. (21) Según las directrices del Ministerio de Salud se toman los siguientes enfoques para el tratamiento: (5)

Pacientes aptos (< 60 años o pacientes seleccionados < 70 años, con un buen estado funcional, con comorbilidades mínimas o inexistentes) podrían recibir un tratamiento intensivo.

Pacientes menos aptos (70 a 75 años o más jóvenes pero con comorbilidades significativas) se podría optar por un manejo de baja intensidad.

En pacientes con menos de 60 años podrían ser beneficiados con esquema 3 + 7 o con análogos, ya que se ha evidenciado una remisión de hasta el 80% en este tipo de pacientes. El esquema consiste en la administración de Citarabina con antraciclinicos o antracenedionas según lo siguiente (5).

Esquema 1

Danorrubicina en dosis de 60-90 mg/m² vía endovenosa (15-30 m) entre 1 o 3 días.
Citarabina en dosis de 100-200 mg/m². Vía subcutánea entre 1 a 7 días.

Esquema 2

Idarrubicina de 12 mg/m² vía endovenosa entre 1 a 3 días
Citarabina de 100-200 mg/m² subcutánea entre 1 a 7 días

Criterios de respuesta al tratamiento

Estado morfológico libre de leucemia

Medula ósea < 5% en aspirado con espículas

Ninguna presencia de blasto con cuerpos de Auer o persistencia de enfermedad extramedular

Remisión completa

Remisión completa morfológica – pacientes independientes de transfusiones

- Recuento de neutrófilos > 1000/mcL
- Plaquetas ≥ 100 000/mcL
- Sin evidencia residual de enfermedad extramedular

Respuesta citogénica completa- citogenética normal

Respuesta molecular completa- estudios moleculares negativos

Bacteriemia

Se define como la presencia de bacterias en el torrente sanguíneo. En este contexto de estudio su presencia se debe a la deficiente producción de neutrófilos generados por el manejo quimioterápico (22). Este proceso de citopenia condiciona la inmunosupresión lo que aumenta la posibilidad de una posible infección. Constituyendo una de las principales causas de mortalidad en este grupo (22). Los principales factores asociados a su presencia se detallan a continuación:

Factores asociados a la bacteriemia en pacientes con terapia de inducción en LMA

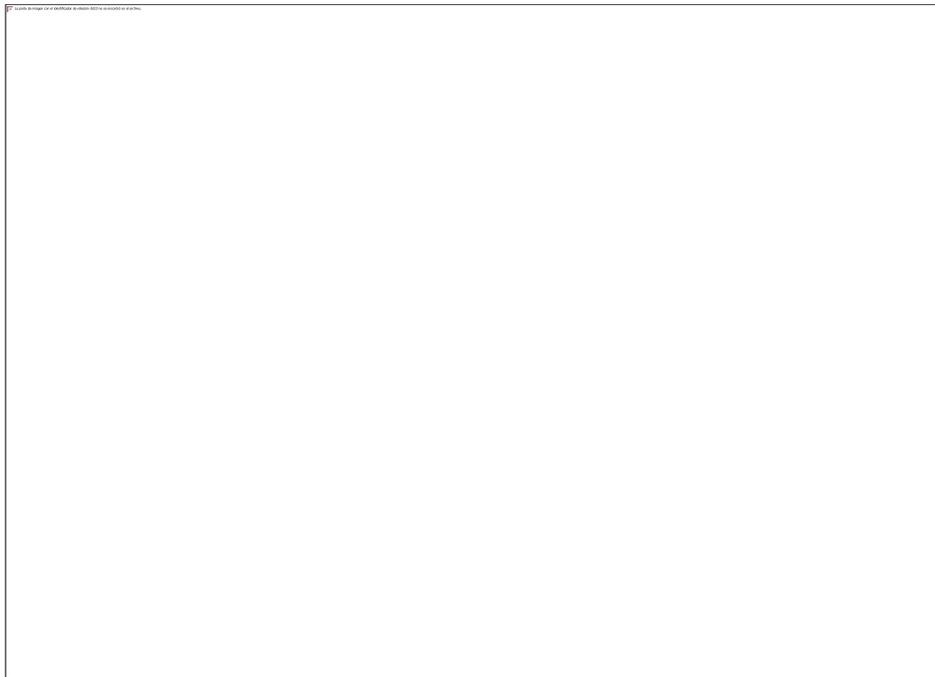
Los pacientes con LMA que se someten a una terapia de inducción, están en riesgo de desarrollar bacteriemia. Los principales factores a considerar es la neutropenia grave, la función de los neutrófilos alterada y defectos en las células B, T. Algunos factores como la desnutrición también condicionan su presencia, debido al deterioro inmunológico subyacente. El tipo de agente empleado en la quimioterapia, así como la dosis administrada podría ser un causante de una importante inmunosupresión (23). Particularmente la terapia de inducción en LMA podría desencadenar una neutropenia profunda ($< 100 \text{ cel/mm}^3$) (24).

La investigación ejecutada por De Rosa F, et al., en 2013 encontraron que bacterias que mayormente fueron aisladas fueron gram positivas en la inducción del tratamiento y gram negativas en la consolidación del tratamiento, se halló resistencia a la ciprofloxacina en la consolidación. De la misma forma, Buckley S, et al. (2) en 2015, encontró que el recuento de neutrófilos $< 500 \text{ cel/mm}^3$, se asoció con el desarrollo de la fiebre, además de la infección y la bacteriemia, los pacientes que lograron remisión completa la neutropenia con $< 500 \text{ cel/mm}^3$ se asoció con el retraso de la recuperación (18).

La neutropenia febril (FN) se define como una temperatura oral de $> 38.3 \text{ }^\circ \text{C}$ o dos lecturas consecutivas de $> 38.0 \text{ }^\circ \text{C}$ durante 2 h y un recuento absoluto de neutrófilos (ANC) de $< 0.5 \times 10^9 / \text{l}$, o se espera que caigan por debajo de $0.5 \times 10^9 / \text{l}$ (26).

La neutropenia febril es responsable de morbilidad en un 20-30% de los pacientes, quienes requieren manejo intrahospitalario. Existe una clara relación entre la severidad de la neutropenia (que influye directamente en la incidencia de Neutropenia Febril) y la intensidad de Quimioterapia. Actualmente, los diferentes regímenes están clasificados como que produce un alto riesgo (> 20%), un riesgo intermedio (10% - 20%) o de bajo riesgo (<10%) de FN (26).

A continuación esquema de estratificación de riesgo MASCC

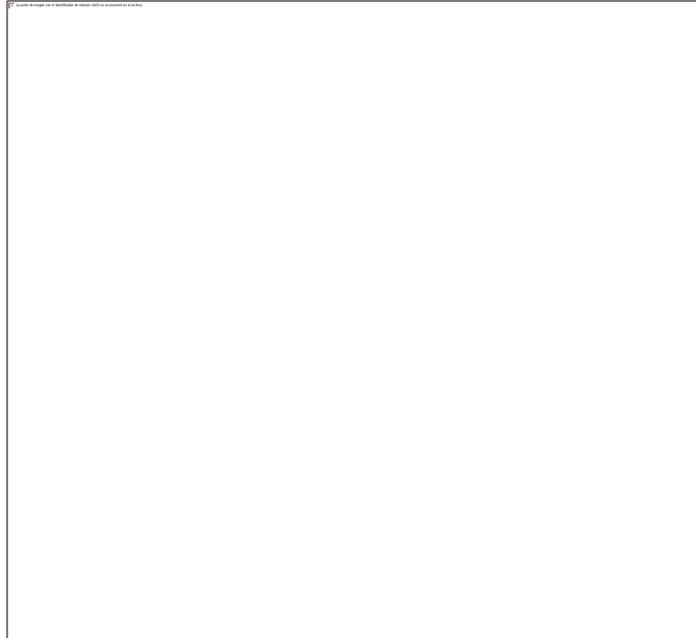


Quimioprofilaxis antibiótica

La actualización más reciente del meta análisis Cochrane aún recomienda el uso de ciprofloxacina o levofloxacina en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia intensiva (26).

Profilaxis Con G- CSF

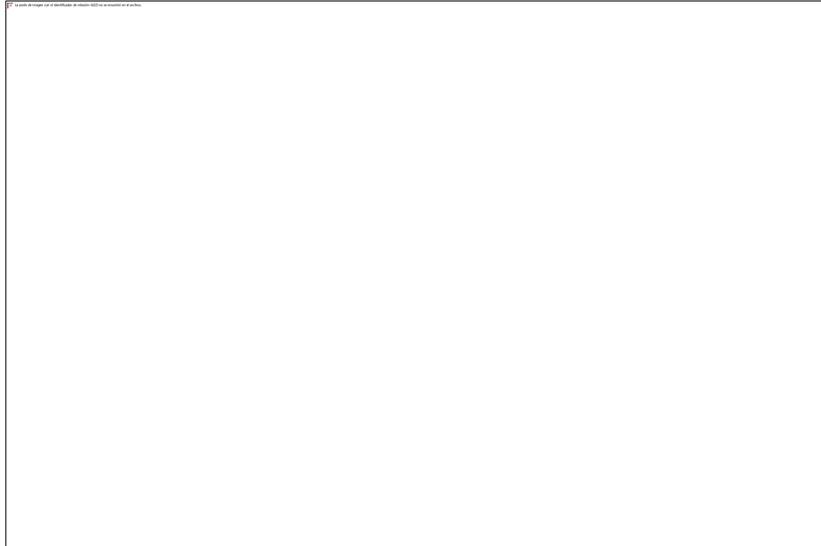
La mayoría de las guías recomiendan que se administre G-CSF profilácticamente si el riesgo de FN es > 20% para todos los ciclos planificados de tratamiento (26).



Diagnostico

Una evaluación inicial de la función circulatoria y respiratoria, con reanimación vigorosa cuando sea necesario, debe realizarse seguido de un examen cuidadoso de posibles focos de infección. Los signos y síntomas de infección en pacientes neutropénicos pueden ser mínimo, particularmente en aquellos que reciben corticosteroides, o en pacientes de edad avanzada que a menudo pueden presentar un estado confusional agudo (26).

Conteos sanguíneos completos urgentes, para determinar el conteo absoluto de neutrófilos, dos conjuntos de hemocultivos de una vena periférica y de cualquier dispositivo venoso permanentes deben tomarse así como las muestras para pruebas microbiológicas de cualquier sitio sospechoso de infección, antes de la pronta institución de tratamiento antibiotico de amplio espectro .Las infecciones del tracto urinario tienen sospecharse incluso en pacientes asintomáticos con antecedentes de tales infecciones.



Manejo pacientes de bajo riesgo

El índice MASCC, permite al clínico rápidamente evaluar, sobre una base clínica, el riesgo de un paciente con neutropenia febril. El puntaje MASCC ha sido validado prospectivamente en varios estudios. Los casos de bajo riesgo son aquellos con una puntuación ≥ 21 . La tasa de complicación médicas sería en los casos de bajo riesgo se estima en un 6% y la tasa de mortalidad por debajo del 1%. Si un foco obvio de infección es aparente, los antibacterianos se deben adaptar en consecuencia a cubrir dicho foco infeccioso.

Como menciona el algoritmo de arriba los pacientes que cumplen criterios de neutropenia febril, se les debe calcular el índice MASCC para así poder catalogarlos como de bajo u alto riesgo, en este caso de ser catalogados como de bajo riesgo definido con un score MASCC ≥ 21 el paciente que ha permanecido en hospitalización puede recibir tratamiento via oral.

Una revision reciente ha concluido que la terapia antibiotica intravenosa puede ser sustituida por terapia antibiotica via oral en algunos pacientes con bajo riesgo quienes cumplan con los criterior detallados abajo:

Hemodinámicamente estables,

No tiene leucemia aguda o evidencia de insuficiencia orgánica y

No tiene neumonía, un catéter venoso permanente o

Infección severa de los tejidos blandos

Pacientes de alto riesgo

Pacientes con neutropenia febril quienes estan dentro de la categoria de alto riesgo del indice de MASCC <, deben ser admitidos a la hospitalizacion para poder comenzar tratamiento antibiotic de amplio espectro debido al alto riesgo de bacteriemia

Un metanálisis que compara monoterapia (por ejemplo, una cefalosporina anti-pseudomonal como ceftazidima) o cefepima, imipenem, meropenem o piperacilina-tazobactam) con terapia de combinación encontró una eficacia equivalente.

El tratamiento endovenoso en aquellos pacientes de alto riesgo se divide dependiendo del sitio de infeccion.

Infección de catéter venoso

Si un paciente tiene un catéter endovenoso, la infección relacionada a catéter debe sospecharse y la sangre debe ser cultivado desde el catéter y en sangre periférica para medir el tiempo diferencial a la positividad (DTTP), que es la diferencia en tiempo entre la positividad de los resultados entre el cultivo del catéter y cultivo de sangre periférica Un DTTP de ± 2 h es altamente sensible e indicador específico de bacteriemia relacionada con el catéter.

Se debe administrar como tratamiento un glucopéptido como vancomicina a para cubrir organismos Gram-positivos. Teicoplanin es una alternativa útil ya que puede ser administrado una vez al día como un bloqueo de línea. El éxito en el tratamiento de la infección relacionada a catéter venoso central sin retirar el catéter depende del patógeno aislado en los hemocultivos.

Neumonía

Si se diagnostica neumonía en un paciente ambulatorio sobre bases clínicas y / o sobre la base de imágenes radiológicas, la cobertura antibiótica puede extenderse para tratar organismos atípicos como Legionella y Mycoplasma mediante la adición de un macrólido o un antibiótico fluoroquinolona a un antibiótico β -lactámico.

La consideración de la infección por Pneumocystis jirovecii se administrará en pacientes que presenten altas frecuencias respiratorias y /o desaturación fácilmente de oxígeno o con un mínimo esfuerzo. Los factores predisponentes incluyen la terapia previa con corticosteroides, el uso de inmunosupresores después del trasplante hematopoyético y exposición a purina análogos, así como la falta de quimioprofilaxis confiable con cotrimoxazol.

Infiltrados pulmonares

Pacientes con leucemia mieloide aguda durante la inducción a la remisión y aquellos sometidos a células madre hematopoyéticas alogénicas TPL con acondicionamiento previo quimioterapia están en riesgo de hongos invasivos infecciones (a saber, aspergilosis) debido a la neutropenia profunda y prolongada. Si se sospecha de Aspergilosis invasiva , se debe obtener imágenes de TAC buscando lesiones típicas , como lo son nódulos con halos o cambio de vidrio esmerilado además de obtener muestra de galactomanano serico. Si se encuentra algún infiltrado, broncoalveolar el lavado debe realizarse si es posible.

Terapia para aspergilosis presunta (para casos con infiltrados en la TC) podría consistir en voriconazol o liposomal anfotericina B.

Sepsis intraabdominal o pélvica

Si es clínico o microbiológico evidencia de sepsis intrabdominal o pélvica, El metronidazol debe comenzarse, a menos que el paciente esté en tratamiento con carbapenem o piperacilina-tazobactam, que tienen cobertura anaeróbica adecuada.

Diarrea

Se necesita una evaluación para *Clostridium difficile* y, si se sospecha, se debe administrar tratamiento oral con vancomicina o metronidazol.

Candidiasis

Los pacientes con riesgo de candidiasis diseminada son aquellos con neutropenia profunda y prolongada y especialmente aquellos con neoplasias hematológicas sometidas a terapia mieloablativa

En el tratamiento empírico se recomienda el inicio de la terapia antifúngica en pacientes cuya fiebre no responde a los antibióticos de amplio espectro después 3-7 días de tratamiento apropiado. Una tomografía computarizada del hígado y el bazo debe llevarse a cabo antes de comenzar tratamiento buscando cambios típicos.

El tratamiento empírico de primera línea depende de lo que se conoce sobre el paciente Anfotericina B liposomal y una equinocandina antifúngicos como caspofungina son apropiados de primera línea si el paciente ya ha estado expuesto a un azol o si se sabe que el paciente está colonizado con no albicans Candida.

Una vez comenzado, el tratamiento antifúngico debe continuarse hasta que la neutropenia se haya resuelto, o durante al menos 14 días en pacientes con una infección invasiva de Candida demostrada.

Seguimiento y evaluación de la respuesta al tratamiento

La frecuencia de la evaluación clínica está determinada por la gravedad pero puede ser necesario cada 2-4 h en casos que necesiten resucitación. Evaluación diaria de las tendencias de la fiebre, la médula ósea y la función renal está indicado hasta que el paciente esté afebril y tenga un ANC de $\geq 0.5 \times 10^9 / l$ por 24 h. Las imágenes repetidas pueden ser requerido en pacientes con pirexia persistente.

Si el paciente está afebril y tiene un ANC de $\geq 0.5 \times 10^9 / l$ en 48 h, tiene bajo riesgo y no se ha encontrado ninguna causa de infección, considere cambiar a antibióticos orales. Si el paciente está en alto riesgo sin causa encontrada y está en terapia

dual, aminoglucósido puede discontinuarse. Cuando se encuentre la causa, continúe en terapia específica apropiada.

Si el paciente todavía está febril a las 48 h, pero clínicamente estable, inicial la terapia antibacteriana debe continuarse. Si el paciente esta clínicamente inestable, la terapia antibacteriana debe rotarse o ampliarse.

Algunos hematólogos agregarán un glicopéptido al régimen, mientras que otros centros cambiará el régimen a imipenem o meropenem y a un gluco péptido.

Deben considerarse las infecciones inusuales, especialmente en contexto de una proteína C reactiva en aumento, con miras a proceder a imágenes del tórax y la parte superior del abdomen, para excluir probable infección por hongos o levaduras, o abscesos. Cuando la pirexia dura más de 4-6 días, puede iniciarse empíricamente la terapia anti fúngica (26).

2.3 Definición de términos básicos

Factores de riesgo: rasgo o características que aumenta la probabilidad de presentar una enfermedad o lesión

Bacteriemia: presencia de bacterias en el torrente sanguíneo (22)

Terapia de inducción: primer tratamiento que se administra a una enfermedad cancerígena (20) .

Leucemia mieloide aguda: grupo de alteraciones clonales a nivel de las “células madre hematopoyética” que se da a consecuencia del aumento de células no funcionales categorizadas como mieloblastos. (19)

La neutropenia febril (FN) se define como una temperatura oral de $> 38.3^{\circ} \text{C}$ o dos lecturas consecutivas de $> 38.0^{\circ} \text{C}$ durante 2 h y un recuento absoluto de neutrófilos (ANC) de $< 0.5 \times 10^9 / \text{l}$, o se espera que caigan por debajo de $0.5 \times 10^9 / \text{l}$ (26).

Pacientes con alto riesgo de Neutropenia febril

Pacientes con Score MASCC < 15 (26).

Pacientes con bajo riesgo de Neutropenia febril

Pacientes con Score MASCC \geq 21 (26).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

Hipótesis general

Existen factores clínicos asociados a la bacteriemia en pacientes con leucemia mieloide aguda hospitalizados en el HNGAI 2018.

Hipótesis específicas

La presencia de sintomatología de tejidos blandos, la quimioterapia como tratamiento, la utilización de catéteres, la neutropenia profunda son factores clínicos asociados a la bacteriemia en pacientes con leucemia mieloide aguda hospitalizados en el HNGAI 2018.

3.2 Variables y su Operacionalización

Variable		Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación	
Independiente	Factores clínicos	Tiempo de la patología	Hace referencia al tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la leucemia mieloide aguda hasta el momento de realizado el estudio.	Cuantitativo	Años	Razón	<1 años 1-5 años >5 años	Ficha de recolección de datos
		Sintomatología	Agrupación de manifestaciones que son características de una patología en específico.	Cualitativo	Tipos de síntomas	Nominal	No identificado Respiratorio Gastrointestinal Mucositis Tejidos blandos Otro	
		Tratamiento de patología	Hace referencia a la terapéutica utilizada en el paciente oncológico.	Cualitativo	Tipo de tratamiento	Nominal	Quimioterapia Radioterapia	
		Utilización de catéteres	Hace referencia a la presencia o ausencia de catéteres en el paciente oncológico.	Cualitativo	Numero de catéteres	Nominal	Si No	
		Cuantía de neutrófilos	Hace referencia a la cantidad de neutrófilos encontradas en el análisis sanguíneo.	Cuantitativo	Cel/mm ³	Razón	Neutropenia leve Neutropenia moderada Neutropenia profunda	
Dependiente	Bacteriemia	Hace referencia a la presencia de bacterias en el torrente sanguíneo del paciente oncológico.	Cualitativo	UFC/ml de sangre	Nominal	Positivo Negativo	Ficha de recolección	

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Según la intervención del investigador: observacional

Según el alcance: analítico

Según el número de mediciones de la o las variables de estudio: longitudinal

Según el momento de la recolección de datos: retrospectivo

4.2 Diseño muestral

Población universo

Pacientes con terapia de inducción de leucemia mieloide aguda hospitalizados.

Población de estudio

Pacientes con neutropenia febril con leucemia mieloide aguda hospitalizados en el HNGAI entre enero a diciembre de 2018.

Muestra

Dado que se estima contar con una población relativamente pequeña –y por ende, accesible– no se calculará ninguna muestra sino que se trabajará con toda la población. Ello corresponde a lo que Argimón et al. denominan censo, para referirse a la inclusión de toda una población como muestra en un estudio. Finalmente la muestra estará conformada por 1500 pacientes con neutropenia febril con terapia de inducción de leucemia mieloide aguda hospitalizados en el HNGAI entre enero a diciembre de 2018.

Muestreo

Ya que no se tomará ninguna muestra de la población antes mencionada, no aplica la realización muestreo alguno, menos aún la aplicación de algún procedimiento de selección de muestra.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Grupo 1: Historias clínicas de pacientes de ambos sexos con terapia de inducción de leucemia mieloide aguda que presenten neutropenia febril y tengan resultados completos de hemocultivo positivo, que hayan sido hospitalizados entre enero a diciembre de 2018.

Grupo 2: Historias clínicas de pacientes de ambos sexos con terapia de inducción de leucemia mieloide aguda que presenten neutropenia febril y tengan resultados completos de hemocultivo negativo, que hayan sido hospitalizados entre enero a diciembre de 2018.

Criterios de exclusión: Historias clínicas con análisis de laboratorio incompleto, con información innecesaria para el estudio

4.3 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Técnica: Documental

Instrumentos de recolección y medición de variables: Ficha de recolección, la que estará conformada por las siguientes secciones:

1. Datos generales: se colocará el sexo, la edad, el peso y la talla.
2. Factores clínicos: se colocará el tiempo de patología, la sintomatología, tratamiento de patologías, utilización de catéteres y cuantía de neutrófilos.
3. Hemocultivo: se colocará si es positivo o negativo, el tipo de bacterias encontradas, la sensibilidad y la resistencia de dicha bacteria.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Procesamiento

Para el procesamiento de la información obtenida se empleará en primera instancia el Statistical Package for Social Sciences (SPSS) en su versión número 23 y en español, siendo este el software en donde se construirá la base de datos y se realizarán en análisis estadístico univariado y bivariado respectivo.

Análisis descriptivo

Para el análisis univariado (descriptivo) en las variables cualitativas se empleará las frecuencias absolutas (n) y relativas (%), mientras que en las variables cuantitativas se estimaran las medidas de tendencias central (promedio) y de dispersión (desviación estándar).

Análisis bivariado

Para determinar los factores clínicos asociados a la bacteriemia se utilizará la prueba estadística Chi cuadrado con un nivel de significancia del 5%. Se considerará significativo un p-valor <0.05.

Presentación de resultados

Se empleará el programa Microsoft Excel 2018 para la elaboración de tablas y gráficos.

4.5 Aspectos éticos

Se solicitará el permiso correspondiente al Comité de Ética e Investigación de la Universidad de San Martín de Porres, y a la dirección del HNGAI, para la elaboración y ejecución del proyecto; dichos permisos serán socializados con el personal del área de archivos para tener acceso a las historias clínicas de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y de exclusión; los datos a necesitar serán colocados en una ficha de recolección, los cuales serán codificados para su identificación y pasarán por una evaluación de calidad para luego ser vaciados a una hoja de cálculo para su posterior análisis y obtención de resultados.

CRONOGRAMA

PASOS	2019										
	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE
Redacción final del proyecto de investigación	X	X	X	X	X	X	X				
Aprobación del proyecto de investigación							X				
Recolección de datos								X	X		
Procesamiento y análisis de datos									X	X	
Elaboración del informe										X	
Correcciones del trabajo de investigación										X	
Aprobación del trabajo de investigación											X
Publicación del artículo científico											X

PRESUPUESTO

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	300.00
Adquisición de software	900.00
Internet	400.00
Impresiones	400.00
Logística	300.00
Traslados	1000.00
TOTAL	3300.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Gurion R, Belnik-Plitman Y, Gafter-Gvili A, Vidal L, Ben-Bassat I, Shpilberg O, et al. Colony-stimulating factors for prevention and treatment of infectious complications in patients with acute myelogenous leukemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 13(6): 1-8. [Internet] 2012. Extraído el 15 de julio del 2019. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008238.pub3/full>.
2. Buckley S, Othus M, Vainstein V, Abkowitz J, Estey E, Walter R. Prediction of Adverse Events during Intensive Induction Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia or High-Grade Myelodysplastic Syndromes. *Am J Hematol.* 2014; 89(4): 423-428. [Internet] 2014. Extraído el 15 de julio del 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4391649/>.
3. Bennett C, Djulbegovic B, Norris L, Armitage J. Colony-stimulating factors for febrile neutropenia during cancer therapy. *The New England Journal of Medicine.* 2013; 368(12): 1131-1139. [Internet] 2014. Extraído el 15 de julio del 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3947590/>.
4. Lech-Maranda E, Seweryn M, Seweryn M, Giebel S, Holowiecki J, Wegrzyn J, et al. Infectious complications in patients with acute myeloid leukemia treated according to the protocol with daunorubicin and cytarabine with or without addition of cladribine. A multicenter study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *International Journal of Infectious Diseases.* 2010; 14(2): 132-140. [Internet] 2010. Extraído el 15 de julio del 2019. Disponible en: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(09\)00193-3/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(09)00193-3/fulltext).
5. Ministerio de Salud. Guía de practica Clinica de Leucemia Mieloide Aguda. Lima : Institución Nacional de Enfermedades Neoplásicas ; 2013. [Internet] 2013. Extraído el 30 de enero del 2019. Disponible en: http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2013/03072014_GU%C3%8DA_DE_PR%C3%81CTICA_CL%C3%8DNICA_DE_LEUCEMIA_MIELOIDE_AGUDA.pdf.
6. Valdés C, Campo M, Hernández J, Borrego G. Un caso clínico de complicaciones asociadas a la leucemia mieloide aguda. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río.* 2017; 21(4): 551-556. [Internet] 2017. Extraído el 12 de junio del 2019. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942017000400015.

7. Hinojosa-Andía L, Carpio-Jayo D. Bacteriemia asociada a neutropenia febril en pacientes hemato-oncológicos, su espectro bacteriano y patrón de susceptibilidad antibiótica. *Revista Medica Herediana*. 2014; 25(1): 22-29. [Internet] 2014. Extraído el 30 de enero del 2019. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v25n1/v25n1ao3.pdf>.
8. Rivas J. Neutropenia febril: el punto de vista del hematólogo. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2016; 15(4): 212-221. [Internet] 2016. Extraído el 15 de julio del 2019. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-neutropenia-febril-el-punto-venta-S1665920116300517>.
9. Rasmy A, Amal A, Fotih S, Selwi W. Febrile Neutropenia in Cancer Patient: Epidemiology, Microbiology, Pathophysiology and Management. *Journal of Cancer Prevention & Current Research*. 2016; 5(3): 1-8. [Internet] 2016. Extraído el 15 de julio del 2019. Disponible en: <https://medcraveonline.com/JCPCR/JCPCR-05-00165.php>.
10. Jacob L, Lakshmaiah K, Govindbabu K, Suresh T, Lokanatha D, Sinha M, et al. Clinical and microbiological profile of febrile neutropenia in solid tumors and hematological malignancies at a tertiary cancer care center in South India. *Indian Journal of Cancer*. 2014; 51(4): 464-468. [Internet] 2016. Extraído el 15 de julio del 2019. Disponible en: <http://www.indianjcancer.com/article.asp?issn=0019-509X;year=2014;volume=51;issue=4;spage=464;epage=468;aulast=Jacob>.
11. Kalaskar P, Anand A, Panchal H, Patel A, Parikh S, Shah S. A comparative study of bloodstream infections in acute myeloid leukemia according to different phases of treatment: Can we predict the organism? *Sur de Asia J Cáncer*. 2017; 85(3): 132-133. [Internet] 2017. Extraído el 12 de junio del 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5615885/>.
12. Hernández G, Eyzaguirre R, Salazar J. Neutropenia febril posterior a quimioterapia de consolidación en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 2008-2010. *Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo*. 2011; 4(2): 99-102. [Internet] 2011. Extraído el 30 de enero del 2019. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/4060429.pdf>.

13. Ministerio de Salud. Guía de práctica clínica: Leucemia Mieloide Aguda. Lima : Instituto de Enfermedades Neoplásicas ; 2011. [Internet] 2011. Extraído el 15 de julio del 2019. Disponible en: https://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2011/20102011_LEUCEMIA_MIELOIDE_AGUDA.pdf

14. Conn J, Carchpoole E, Runnegar N, Mapp S, Markey K. Low rates of antibiotic resistance and infectious mortality in a cohort of high-risk hematology patients: A single center, retrospective analysis of blood stream infection. *PLoS ONE*. 2017; 12(5). [Internet] 2017. Extraído el 15 de julio del 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5438184/>.

15. Webb B, Healy R, Majors J, Burr Z, Gazdik M, Lopansri B, et al. Prediction of Bloodstream Infection Due to Vancomycin-Resistant Enterococcus in Patients Undergoing Leukemia Induction or Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *Clinical Infectious Diseases*. 2017; 64(12): 1753-1759. [Internet] 2017. Extraído el 15 de julio del 2019. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/64/12/1753/3075748>.

16. Kolonen A, Sinisalo M, Huttunen R, Syrjanen J, Aittoniemi J, Huhtala H, et al. Bloodstream infections in acute myeloid leukemia patients treated according to the Finnish Leukemia Group AML-2003 protocol – a prospective nationwide study. *INFECTIOUS DISEASES*. 2017; 0(0): 1-10. [Internet] 2016. Extraído el 15 de julio del 2019. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/23744235.2017.1347814>

17. Othus M, Kantarjian H, Petersdorf S, Ravandi F, Godwin J, Cortes J, et al. Declining Rates of Treatment-Related Mortality in Patients with Newly-diagnosed AML Given “Intense” Induction Regimens: A Report from SWOG and MD Anderson. *Leucemia*. 2014; 28(2). [Internet] 2015. Extraído el 15 de julio del 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4457325/>.

18. De Rosa F, Motta I, Audisio E, Frairía C, Busca A, Di Perri G, et al. Epidemiology of bloodstream infections in patients with acute myeloid leukemia undergoing levofloxacin prophylaxis. *BMC Infectious Diseases*. 2013;(13): 1-5. [Internet] 2013. Extraído el 15 de julio del 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4219399/>.

19. Lovato P. Leucemia mieloide aguda en adultos: Estudio comparativo sobre tratamiento y pronóstico por grupos etarios. *Revista Medica Herediana*. 2015; 26(3): 160-166. [Internet] 2015. Extraído el 12 de junio del 2019. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v26n3/a04v26n3.pdf>.

20. Islam A. Induction treatment of acute myeloid leukemia in an elderly patient with intramarrow injection/administration of cytarabine. Second case report. *Clinical Case Reports*. 2017; 5(9): p. 1496-1502. [Internet] 2017. Extraído el 15 de julio del 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5582223/>.

21. American Cancer Society. Typical Treatment of Acute Myeloid Leukemia (Except APL). [Internet]. 2018 [extraído el 15 de julio del 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/treating/typical-treatment-of-aml.html>.

22. Cortez D, Rodríguez N, Benadof D, Zamorano A, Tordecilla J. Bacteriemia en pacientes oncológicos. Experiencia en un hospital pediátrico. *Revista chilena de infectología*. 2012; 29(2): 164-168. [Internet] 2011. Extraído el 15 de julio del 2019. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v29n2/art07.pdf>

23. Singh D, Bonomo R. Infections in Cancer Patients. *Oncology Critical Care*. 2016: 117-143. [Internet] 2016. Extraído el 15 de julio del 2019. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/oncology-critical-care/infections-in-cancer-patients>.

24. Olivera E, Olivera Y, Caballero I, López Y, Millán M. Neutropenia como efecto adverso del tratamiento quimioterápico en pacientes con cáncer. *Multimed*. 2015; 19(4): 128-140. [Internet] 2015. Extraído el 15 de julio del 2019. Disponible en: <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/377/588>.

25. Lucy Johanna Hinojosa-Andía, Daniel Del Carpio-Jayo. Bacteriemia asociada a neutropenia febril en pacientes hemato-oncológicos, su espectro bacteriano y patrón de susceptibilidad antibiótica. *Rev Med Hered*. 2014; 25:22-29.

26. J.Klastersky, J. de Naurois , K. Rolston . Managemente of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2016 : v111-v118

27. Kimura SI, Gomyo A, Hayakawa J, et al. Clinical significance of repeat blood cultures during febrile neutropenia in adult acute myeloid leukaemia patients undergoing intensive chemotherapy. *Infect Dis (Lond)*. 2017 Oct;49(10):748-757

28. Jason R. Conn,¹ Elizabeth M. Catchpoole,² Naomi Runnegar, et al. Low rates of antibiotic resistance and infectious mortality in a cohort of high-risk

hematology patients: A single center, retrospective analysis of blood stream infection. 2017; 12(5): e0178059

29.Kern WV¹, Marchetti O, Drgona L,et al. Oral antibiotics for fever in low-risk neutropenic patients with cancer: a double-blind, randomized, multicenter trial comparing single daily moxifloxacin with twice daily ciprofloxacin plus amoxicillin/clavulanic acid combination therapy--EORTC infectious diseases group trial XV. J Clin Oncol. 2013 Mar 20;31(9):1149-56

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de investigacion	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y Procesamiento de datos	Instrumento de Recoleccion
Factores clínicos asociados a bacteriemia en leucemia mieloide aguda Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2018	¿Cuáles son los factores clínicos asociados a la bacteriemia en pacientes con leucemia mieloide aguda hospitalizados en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2018?	<p>General:</p> <p>Determinar los factores clínicos asociados a la bacteriemia en pacientes con leucemia mieloide aguda hospitalizados en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2018</p> <p>Específico:</p> <p>Determinar si la presencia de sintomatología es un factor clínico asociado a la bacteriemia en pacientes con leucemia mieloide aguda hospitalizados en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2018.</p> <p>Determinar si la quimioterapia es un factor clínico asociado a la bacteriemia en pacientes con leucemia mieloide aguda hospitalizados en el Hospital</p>	<p>General:</p> <p>Existen factores clínicos asociados a la bacteriemia en pacientes con leucemia mieloide aguda hospitalizados en el HNGAI 2018.</p> <p>Específica:</p> <p>La presencia de sintomatología de tejidos blandos, la quimioterapia como tratamiento, la utilización de catéteres, la neutropenia profunda son factores clínicos asociados a la bacteriemia en pacientes con leucemia mieloide aguda hospitalizados en el HNGAI 2018.</p>	<p>Según la intervención del investigador observación al</p> <p>Según el alcance: analítico</p> <p>Según el número de mediciones de la o las variables de estudio: longitudinal</p> <p>Según el momento de la recolección de datos: retrospectivo</p>	<p>Población de estudio :</p> <p>Pacientes con neutropenia febril con leucemia mieloide aguda hospitalizados en el HNGAI entre enero a diciembre de 2018.</p> <p>Procesamiento de datos:</p> <p>Para el procesamiento de la información obtenida se empleará en primera instancia el Statistical Package for Social Sciences (SPSS) en su versión número 23 y en español, siendo este el software en donde se construirá la base de datos y se realizarán en análisis estadístico univariado y bivariado respectivo.</p>	Ficha de recolección de datos colocada en ANEXOS

		<p>Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2018.</p> <p>Determinar si el uso de catéteres es un factor clínico asociado a la bacteriemia en pacientes con leucemia mieloide aguda hospitalizados en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2018.</p> <p>Determinar si neutropenia profunda es un factor clínico asociado a la bacteriemia en pacientes con leucemia mieloide aguda hospitalizados en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2018.</p>				
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	--

2. Instrumento de recolección

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha: ___/___/___

ID: _____

1. Datos generales:

Sexo: Masculino () Femenino ()
Edad: _____ años
Peso: _____ gr / kg
Talla: _____ cm / m

2. Factores clínicos:

Tiempo de la patología: _____ años, _____ meses.

Sintomatología: No identificado ()
Respiratorio ()
Gastrointestinal ()
Mucositis ()
Tejidos blandos ()
Otro () _____

Tratamiento de patología: Quimioterapia ()
Radioterapia ()

Utilización de catéteres: Sí () No ()
N° _____

Cuantía de Neutrófilos: _____ cel/mm³
() Neutropenia leve (< 1000 cel/mm³)
() Neutropenia moderada (< 500 cel/mm³)
() Neutropenia profunda (< 100 cel/mm³)

3. Hemocultivo:

Positivo () Negativo ()

Bacterias:

Gram positivas ()	Gram negativas ()
() Staphylococcus epidermidis	() Escherichia coli
() Staphylococcus aureus	() Klebsiella pneumonia
() Staphylococcus haemolyticus	() Pseudomonas aeruginosa
() Streptococcus bovis	() Enterobacter cloacae
() Streptococcus mutans	() Acinetobacter baumannii
() Streptococcus mitis	() Stenotrophomonas maltophilia
() Enterococcus faecium	() Salmonella spp.
() Enterococcus faecalis	() Citrobacter freundii complex
() Otro _____	() Otro _____

Sensibilidad a: _____

Resistencia a: _____

3. Formato de juicio de expertos

Estimado juez experto (a): _____

Teniendo como base los criterios que a continuación se presenta, se le solicita dar su opinión sobre el instrumento de recolección de datos que se adjuntan:

Marque con una (X) en SI o NO, en cada criterio según su opinión.

Id	Criterios	Si	No	Observación
1	El instrumento recoge información que permite dar respuesta al problema de investigación.			
2	El instrumento responde a los objetivos del estudio.			
3	La estructura del instrumento es adecuado.			
4	Los ítems del instrumento responden a la operacionalización de la variable.			
5	La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento.			
6	Los ítems son claros y comprensibles.			
7	El número de ítems es adecuado para su aplicación.			

Sugerencias:.....
.....
.....
.....
.....
.....

Firma y sello