



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO

**INFECCION FÚNGICA INVASIVA Y NEUTROPENIA FEBRIL  
EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA  
HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN  
2018- 2020**

**PRESENTADO POR  
HEIDY ELIZABETH MIO CORTEZ**

**ASESOR  
JORGE MEDINA GUTIERREZ**

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

**LIMA – PERÚ  
2021**



**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  
UNIDAD DE POSGRADO**

**INFECCION FÚNGICA INVASIVA Y NEUTROPENIA FEBRIL EN  
PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA  
HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN  
2018- 2020**

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

**PRESENTADO POR  
HEIDY ELIZABETH MIO CORTEZ**

**ASESOR  
MGTR. JORGE MEDINA GUTIERREZ**

**LIMA, PERÚ  
2021**

## ÍNDICE

	<b>Págs.</b>
<b>Portada</b>	
<b>Índice</b>	
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	1
1.1 Descripción del problema	3
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	3
1.4 Justificación	3
1.5 Viabilidad y factibilidad	4
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	
2.1 Antecedentes	5
2.2 Bases teóricas	7
2.3 Definiciones de términos básicos	10
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	
3.1 Formulación de la hipótesis	14
3.2 Variables y su operacionalización	14
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	
4.1 Tipos y diseño	16
4.2 Diseño muestral	16
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	16
4.4 Procesamiento y análisis de datos	17
4.5 Aspectos éticos	17
<b>CRONOGRAMA</b>	18
<b>PRESUPUESTO</b>	19
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	20
<b>ANEXOS</b>	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	

## CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1 Descripción del problema

En la última década, la frecuencia de infecciones fúngicas invasoras (IFI) en pacientes con neoplasias hematológicas ha incrementado. Este aumento es por un gran número de pacientes que reciben terapia inmunosupresora o terapias invasivas; debido a mejoras en los métodos diagnósticos, microbiológicos y no microbiológicos. Sin embargo, pese al diagnóstico precoz y el uso de nuevos fármacos antimicóticos, la IFI todavía se asocia con una alta morbilidad. La mortalidad promedio de candidiasis invasiva (CI) en receptores de trasplante de médula ósea (TMO) y con leucemia aguda es superior al 30% y el promedio de aspergilosis invasora (AI) es al 50% (2).

Las IFI son evidentes en el cuarenta por ciento de las autopsias en las personas que tienen leucemia, tienen una mayor exposición para una infección fúngica invasiva en pacientes hematológicos ha aumentado en los últimos 30 años. En un reciente estudio prospectivo de seguimiento poblacional sobre CI publicado en 2010 y 2011, veintinueve nosocomios de cinco ciudades de España tenían una población de 7 237 228 personas y se recolectaron 752 casos de 729 pacientes, ello indica una tasa de incidencia que es 10,4 episodios/10<sup>5</sup> habitantes/año. Entre estos 752 283 (39%) eran personas con neoplasia hematológica, 45 (15,9%) eran micosis intermitentes y 69 (24,4%) fueron tratadas con azoles previo (aún no se han publicado datos) (3).

La poca cantidad de neutrófilos (neutropenia) es la principal causa de desarrollo de infecciones en el paciente con neoplasia hematológica, de manera que es muy importante su manejo.

Cuando la IFI aparece en una etapa precoz de neutropenia, frecuentemente es asociada a colonizaciones de catéteres venosos centrales (CVC) o sinusitis; así como las producidas por bacterias resistentes o no comunes, se producen en periodos tardíos de neutropenias profundas y prolongadas (1).

La IFI, ocasionada por levaduras y hongos filamentosos, es un problema de larga data, con alta morbilidad y mortalidad en las personas con leucemia aguda y los receptores de TMO. Por la llegada de nuevos fármacos y pruebas diagnósticas, el tratamiento en estos es muy complicado, dando lugar a distintas estrategias de prevención, experiencia, anticipación y focalización. La evaluación correcta del riesgo individual es muy importante para discernir lo mejor en el manejo y por lo tanto, mejorar la supervivencia.

Las características de infección fúngica invasiva de las personas con neoplasias hematológicas están en permanente evolución. Aunque la CI fue la enfermedad fúngica más prevalente en la década 1980, el uso generalizado de fluconazol preventivo a inicios de la década de 1990 provocó una importante disminución por levaduras. No obstante, en términos generales la IFI por hongos filamentosos, especialmente AI, es un problema médico importante, esto ocurre sobre todo en aquellos con neoplasias hematológicas (LMA, LLA).

Es importante resolver el problema ya que estos generan un impacto epidemiológico debido a la estancia prolongada, toma de exámenes auxiliares de apoyo al diagnóstico, tratamiento antifúngico y en muchas ocasiones requerimiento de UCI y uso de quirófanos para procedimientos invasivos.

Perú rara vez realiza investigaciones sobre infecciones fúngicas invasivas, un análisis realizado en el altamente sofisticado hospital nacional de alta complejidad de Lima (2004-2006), mostró que *Candida* estaba presente en 11,6% en muestras de hemocultivo en unidad de cuidados intensivos. Otro estudio realizado en nueve hospitales de Lima (2009-2011), reportó 153 tipos de *Candida* y en tres nosocomios de Lima y Callao (2013 al 2015), notificó 158 aislamientos y la incidencia de candidiasis en cada centro fue de 1 y 2,6 casos por cada 1 000 ingresos (4).

En Perú, se indica que la candidemia (incluida la vulvovaginal, oral y esofágica) y aspergilosis (tanto la crónica pulmonar, invasiva, broncopulmonar alérgica y el asma grave con sensibilización a los hongos) son las más comunes. La estimación general del 1,9% (posiblemente subestimado) del total de la población afectada es de 581 174 casos por año (5).

En tal manera, para el manejo de IFI las alternativas de mejora podrían identificar como herramientas principales, el tener un diagnóstico precoz, el tipo de enfermedad fúngica y detectar la resistencia a los fármacos ya que por el uso masivo de agentes antifúngicos tanto de manera profiláctica como terapéutico, provoca la aparición de resistencias secundarias a los medicamentos y puede hacer que las cepas sensibles sean reemplazadas por otras más resistentes, lo cual es un problema con el tiempo.

Pese a que no hay evidencia del beneficio de tratamiento anticipado, la elevada morbimortalidad de las infecciones obliga a la profilaxis empírica precoz; por lo que es necesario la realización de estudios en nuestra población y realidad para una terapia oportuno y eficaz.

## **1.2 Formulación del problema**

¿De qué manera la infección fúngica invasiva se asocia con neutropenia febril en pacientes con leucemia aguda en el servicio de hematología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2018 -2020?

## **1.3Objetivos**

### **Objetivo general**

Analizar la asociación entre infección fúngica invasiva con neutropenia febril en pacientes con leucemia aguda en el servicio de hematología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2018 -2020.

### **Objetivos específicos**

- Describir la neutropenia febril en pacientes con leucemia aguda en el servicio de hematología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2018 -2020.
- Describir la infección fúngica invasiva en pacientes con leucemia aguda en el servicio de hematología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2018 -2020.
- Determinar la presencia de infección fúngica invasiva por edad y sexo en pacientes con leucemia aguda en el servicio de hematología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2018 -2020.

- Determinar la presencia de neutropenia febril por edad y sexo en pacientes con leucemia aguda en el servicio de hematología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2018 -2020.

#### **1.4 Justificación**

La presente investigación es un estudio que ayudará a reconocer las infecciones fúngicas invasivas en neutropenia febril en las personas con leucemia aguda, ya que es un problema importante que está incrementándose en el tiempo y tiene una elevada mortalidad en los que están predispuestos por la caída de neutrófilos, que en la mayoría de casos es extendida y sobre todo en aquellos que reciben quimioterapia y cuya manifestación principal es la fiebre.

Así mismo no ha sido motivo de estudio en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren sin embargo es un serio problema por el tiempo prolongado de diagnóstico, por la baja sensibilidad y especificidad en la identificación de los agentes etiológicos y por ende un manejo tardío.

Este estudio ayudará a encontrar la relación de IFI en neutropenia febril en personas con LA y con ello se podrían prevenir en aquellos con factores de riesgo y ayudaría a la administración de tratamiento oportuno y precoz.

#### **1.4 Viabilidad y factibilidad**

El presente estudio es viable, ya que el hospital donde se tomará la muestra ha autorizado la ejecución de este proyecto y se cuenta con el apoyo del servicio de hematología y el tiempo necesario para la ejecución de la investigación.

Así mismo es factible porque puede contar con medios económicos y humanos que garantizan el desarrollo del proyecto que no tenga interurrencias y no existen problemas éticos.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes

Jogender K et al. (13), en 2018, elaboraron una investigación sobre la prevalencia y predictores de infecciones fúngicas invasivas en niños con neutropenia febril persistente tratados con leucemia aguda en Nueva Delhi, un estudio observacional prospectivo. Se examinaron 187 niños y la prevalencia fue del 22,97%, el hongo más común aislado fue *Aspergillus sp*, seguido de *Cándida sp*, concluyendo que la prevalencia es muy alta en niños que no recibieron profilaxis antifúngica.

Lissette F et al (11). En 2018, publicaron sobre las características de la neutropenia febril y leucemia aguda en niños en Ecuador, un estudio de serie de casos. De 101 pacientes más del 50% eran mujeres, el promedio de edad de 5 años, el 72% con alto riesgo, foco respiratorio 47%, 25% fallecieron. Concluyendo que la mortalidad de niños es elevada y el fracaso a la quimioterapia es un factor predisponente.

Julio M et al. (16) en 2018 desarrollaron un estudio de fusariosis invasiva en Perú, el tipo de estudio un reporte de casos. Mujer de 19 años con LMA postquimioterapia con neutropenia febril, concluyó que es una enfermedad emergente con elevada mortalidad y que el diagnóstico y tratamiento oportuno contribuyen al éxito y disminución de mortalidad.

Patricia C et al. (15) en 2018, hicieron un estudio de infección fúngica invasiva por sinusitis por *Excerohilum rostratum* en paciente con leucemia aguda, en un reporte de caso, niña de 3 años con LLA con neutropenia febril postquimioterapia, se concluyó que el género es un hongo emergente, y que es importante el tratamiento oportuno y precoz y resolver la caída de neutrófilos.

Malvin M et al. (15) en 2017, investigaron sobre características en pediatría en unidad de cuidados intensivos con neutropenia febril, estudio descriptivo retrospectivo. Entre el 30 y el 40% ingresan a la UCI, se concluyó que la neutropenia es el principal factor de riesgo sumado a la morbilidad hematológica.

Panichella M et al. (14) en 2016, destacaron sobre infección fúngica invasiva en niños oncohematológicos, un estudio de cohorte observacional retrospectivo y prospectivo. Se incluyó con edades de 1 mes y 18 años estudiados por 4 años resultando 124 pacientes, 2,65 casos/ 100 episodios febriles, 66% LA.

Concluyéndose la incidencia en 2,65/100 casos febriles y en la leucemia aguda son más frecuentes y se asocia a neutropenia febril.

Mariajose G et al. (13), en 2016, publicaron sobre infección fúngica invasiva por mucormicosis en paciente con LMA, reporte de casos, de una mujer de 41 años con LMA M4 con neutropenia febril en Chile, se le da como tratamiento Anfotericina B. Se concluye neutropenia febril en relación a ésta micosis y tras tratamiento temprano y oportuno puede remitir.

Fernanda C et al. (14), en 2015, investigaron sobre tratamiento de mucormicosis una IFI en un paciente pediátrico con leucemia aguda en Chile, reporte de caso, de una niña de 2 años con LLA en quimioterapia con neutropenia febril sin foco, se concluye que la terapia combinada de Anfotericina B y Caspofungina fueron el tratamiento apropiado además de profilaxis en periodos de neutrófilos bajos con Posaconazol.

Odero V et al. (12), en 2015, manifestaron sobre fungemia en individuos oncohematológico, un reporte de casos de IFI por tricosporonosis, hombre de 52 años en quimioterapia. Se concluye que esta se presenta en inmunosupresión, es poco frecuente y su presencia no debe ser considerada colonización.

Ricardo R et al. (7), en 2014, gestionaron una investigación sobre la epidemiología de la neutropenia febril en aquellos con leucemia aguda y linfoma en Chile, el tipo es estudio prospectivo de cohorte. 130 personajes captados, presentaron 105 eventos, con incidencia de 0,65 por 100 días de análisis, mayor en LA, informándose etiología o foco infeccioso en 67 de los eventos. Se concluye la incidencia de NF y frecuencia de IFI en el episodio.

Sonia C et al. (8), en 2014, analizaron una guía práctica clínica basada en la evidencia y recomendaciones en Colombia, se realiza recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas en personas con enfermedades oncohematológicas con neutropenia febril. El diagnóstico y tratamiento oportuno mejora la morbimortalidad.

Karen D et al. (9) en 2014, hicieron una investigación sobre neutropenia febril en niños con leucemia aguda en Chile, el tipo de analisis prospectivo multicéntrico. Se estudiaron 506 casos en niños con leucemia, 173 LMA y 333 LLA. Se concluye que los casos en LMA son más desfavorables y el tratamiento debe ser más agresivo que en los LLA.

## 2.2 Bases teóricas

### Neutropenia y fiebre

La sociedad americana de enfermedades Infecciosas (IDSA) define como neutropenia el recuento de neutrófilos  $< 500/\text{mm}^3$  o  $< 1.000/\text{mm}^3$  previendo que bajara a  $500/\text{mm}^3$  y fiebre como una toma aislada de temperatura  $> \text{de } 38,3^\circ$  o  $\geq 38^\circ$  C al menos durante una hora.

A pesar de los numerosos estudios realizados, no está claro cuál es la incidencia exacta de neutropenia febril post quimioterapia. Algunos datos parecen sugerir que tal complicación es menor de lo que se piensa; por ejemplo, algunos estudios dobles ciego contra placebo para la profilaxis de las infecciones en curso de neutropenia han demostrado una incidencia del 47% en niños afectados por tumores o leucemias, del 16% en adultos con tumor sólido y del 68% en niños con leucemia aguda. A pesar de su amplia variabilidad, estos resultados demuestran claramente cómo nuestro conocimiento del problema es aún incompleto.

Los episodios febriles que se verifican durante una fase de neutropenia se clasifican en base a la presencia o no de la demostración microbiológica o clínica de la infección. Por lo tanto las complicaciones febriles en el paciente oncológico neutropénico son a *posteriori* clasificadas en:

1. Microbiológicamente documentadas con bacteriemia (aislamiento de un patógeno significativo en uno o más hemocultivos).
2. Microbiológicamente documentadas sin bacteriemia (aislamiento de un patógeno significativo de una localización bien definida y normalmente estéril).
3. Clínicamente documentadas, en presencia de un cuadro clínico clara y objetivamente de naturaleza infecciosa, pero sin un recuento microbiológico (por ejemplo, una neumonía).
4. Fiebre de origen desconocido (FUO) cuando faltan tanto la prueba microbiológica como la clínica, pero el curso clínico es compatible con la presencia de infección. En los últimos veinte años se han verificado considerables cambios en la historia natural de la neutropenia febril. El análisis de los ensayos multicéntricos del International Antimicrobial Therapy Group de la European Organization for Research on

Treatment of Cáncer (IATG-EORTC) de los últimos veinte años, demuestra cómo ha habido una modificación en la distribución relativa de las diferentes categorías de documentación, con una reducción de las infecciones microbiológicamente documentadas del 50% al 30% de los episodios y un aumento de las fiebres de origen desconocido del 25% al 45% (1).

### **Riesgo del paciente con fiebre y neutropenia**

No todos los individuos con fiebre y neutropenia tienen igual riesgo para la morbilidad y mortalidad por infección. El hecho de identificar el riesgo del paciente nos ayuda a realizar un buen manejo antimicrobiano, con sus cambios si fuese necesario. Talcott desarrollo unos modelos de predicción de morbi-mortalidad:

- Alto Riesgo: Son aquellos que se complican en más del 31-55% de los casos.

Los hospitalizados con fiebre y neutropenia al momento del diagnóstico de la enfermedad tumoral, pacientes ambulatorios con comorbilidad o con neoplasias en progresión.

-Bajo Riesgo: Son los que pueden presentar complicaciones en el 2-5% de los casos y representan el 40% de todas las neutropenias febriles y el 60- 70% de los pacientes ambulatorios.

Aquellos sin comorbilidad (hipotensión, taquipnea, hipoxia, cambios radiográficos, mucositis severa secundario a quimioterapia, disfunción orgánica, alteración mental, sangrado incontrolado), y con neoplasia controlada. Otros criterios de riesgo de morbilidad y mortalidad son intensidad de la neutropenia: la probabilidad y severidad de la infección es inversamente proporcional al recuento de neutrófilos, duración de la neutropenia. Más de 7 días de neutropenia está asociada a la aparición de nuevas infecciones bacterianas y fúngicas, así como un cuadro complicado, descenso de las cifras de neutrófilos: a mayor rapidez mayor riesgo de infección, fiebre, respuesta al tratamiento antimicrobiano: tiene bajo riesgo de morbilidad y mortalidad si la fiebre desaparece y existe un aumento en más de 100 células en un periodo de 48 horas después de haber iniciado la terapia antimicrobiana (1).

### **Evaluación clínica al ingreso**

La evaluación clínica de ingreso es clave para tres aspectos: realizar una categorización de riesgo, detectar posibles focos de infección, y orientar hacia la etiología del episodio. El interrogatorio inicial debe contemplar diferentes aspectos como: tipo de enfermedad de base y QT recibida; predicción del tiempo de neutropenia con participación activa del oncólogo pediatra tratante; infecciones padecidas antes de la consulta y/o hospitalizaciones previas; antecedentes epidemiológicos de enfermedades transmisibles; y profilaxis o tratamientos antimicrobianos recibidos. El examen clínico implica medición de temperatura corporal, evaluación de signos vitales y un examen físico segmentario detallado. Se sugiere medir la temperatura axilar y no rectal, ya que esta segunda forma de medida puede precipitar bacteriemia, especialmente en las personas con fisuras anales o mucositis rectal. Debido a que la reacción inflamatoria del niño con NF es escasa o está ausente, el paciente no focaliza adecuadamente las infecciones; la presencia de fiebre por sí sola es un signo de alarma de infección.

Aproximadamente la mitad de los individuos con NF presentará foco clínico de infección. Para pesquisarlo, el examen físico debe ser exhaustivo, repetido más de una vez y con especial énfasis en el aparato respiratorio, faringe, abdomen, zona de inserción de CVC, piel y tejidos blandos, periné y genitales externos, y todas las áreas donde haya habido disrupción de la barrera de piel y mucosas.

### **Paciente oncológico infectado**

Las IFI están en el 40% de las autopsias de aquellos con leucemia. Algunas medidas justificadas para tratar y prevenir complicaciones, son asociadas al consiguiente incremento de las mismas, como es la quimioterapia que lleva a la neutropenia, el trasplante de medula ósea y la administración de antibióticos de prevención que lleva a la resistencia bacteriana son factores que influyen en su aparición (1).

### **Infecciones asociadas a la neutropenia**

Los neutrófilos bajos es la causa principal de su desarrollo. También podría presentarse de manera involuntaria en el entorno de la afección de fondo, en muchas ocasiones es por consecuencia de la quimioterapia por su efecto mielosupresivo. Son muchos los fármacos quimioterápicos empleados. Se asume que

aproximadamente cien por ciento tienen un conteo de neutrófilos menor de 500/mm<sup>3</sup> por diez días a más, tendrán fiebre y si el conteo es menor de 100/ mm<sup>3</sup> podría poner en riesgo la vida del paciente (1).

### **Hongos y neutropenia**

Las IFI, así como aquellas ocasionadas por bacterias resistentes o menos comunes, a veces se presentan en las últimas etapas de la neutropenia profunda y prolongada. En las primeras etapas de la neutropenia, frecuentemente se debe a una colonización del CVC o infección de los senos paranasales.

### **Clasificación de IFI según patógeno**

En el medio hay muchas especies de hongos que colonizan e infectan a pacientes inmunocomprometidos. Las principales IFI oportunistas se incluyen: Candidiasis invasiva, aspergilosis invasiva, zygomycosis o mucormycosis, fusariosis, Infección por *Scedosporium sp*, y por hongos negros (3).

### **Expresión habitual de la aspergilosis**

Tenemos como principal manifestación a la fiebre refractaria a los antibióticos con existencia de un patrón pulmonar de infiltrados. La vía de acceso frecuentemente es por vía respiratoria. Se debe sospechar con la sintomatología de dolor pleural, esputo hemoptoico y existencia de efusión pleural o infiltrado pulmonar local. Los hallazgos imagenológicos del TAC es un halo mitigado que rodea un infiltrado pulmonar en un paciente con neutropenia prolongada de severa a profunda, es muy sugerente de aspergilosis. Luego que el paciente sale de la neutropenia, se forma el halo cavitado dentro del infiltrado, signo del halo, que también se observa en diferentes afecciones por hongos hialinos o mucormycosis. La existencia en el esputo, también constituye una colonización y es sugerente de una terapia inmediata debido a que el posible desarrollo a una manera invasiva es bastante alta. Las sinusitis se pueden extender muy rápido a las estructuras adyacentes y al sistema nervioso central. El examen de la mucosa nasal y la existencia de heridas focales, más si son lesiones necrósadas, pueden apresurar el diagnóstico (1).

### **Modo común de la candidiasis**

Puede provocar infecciones someras restringidas a esófago, orofaringe o generarlas complejas. Las del esófago acostumbran a ocasionar dificultad para la deglución y dolor retroesternal. La endoscopia muestra exudados blanquecinos, y en ocasiones se suele confundir con úlceras más comúnmente ocasionadas por virus herpes o citomegalovirus (CMV). Por lo tanto es preciso un examen auxiliar de histología y cultivo que refleja la existencia de pseudohifas. La candidemia habitualmente se manifiesta con fiebre, con un efecto general cuando los antibióticos se han prolongado. Si hay afecciones cutáneas, estas son nódulos de tamaño pequeño rosados con o sin un área céntrica necrótica. *Trichosporon beigelii* o *Fusarium spp* suelen ocasionar infecciones parecidas en neutropenias prolongadas y severas que podrían manifestar visión borrosa o escotomas por endoftalmitis, además suelen ejecutarse en la etapa de restauración. La candidemia crónica hepática o candidiasis hepato-esplénica se ve frecuentemente en la etapa de restauración de la neutropenia. Ello tiene la singularidad debido a la existencia de hepatomegalia y esplenomegalia, dolor abdominal y aumento de fosfatasa alcalina en un paciente que persiste con fiebre pese a la recuperación de los neutrofilos. Una ecografía o una TAC suele ser frecuente evidenciar las denominadas lesiones en ojo de buey, que generan zonas de necrosis con un lugar céntrico más denso en el bazo o el hígado. La existencia cultivos de sangre, cultivos de zonas estériles o hallazgos histológicos de compromiso de tejidos deben hacer el diagnóstico. La existencia de *Candida spp* en secreciones como de esputo, nasal, u orina, no tiene necesariamente que ser diagnóstica. Sin embargo, hay ocasiones con gran sospecha, aislarla en 2 o más zonas colonizadas es muy sospechoso de infección diseminada. Pese a diferentes controversias, la existencia de algún cultivo de sangre positivo, debería tener una terapia rápida y oportuna, por lo menos hasta que se pueda descartar formas invasivas. *Candida albicans* al momento es la clase más común, a la par con *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* y *Candida parapsilosis*, esta última viene siendo muy concomitante a infecciones de catéter. No obstante, en estos últimos años han surgido otras especies. La entrada de fluconazol y otros ha ocasionado la selección de candidas no albicans con resistencia a azoles, pero además se han planteado otras causas (1).

### **Profilaxis antifúngica**

El cometido es prevenir afecciones graves por *Cándida spp* y *Aspergillus spp*. Estudios aleatorizados con placebo han probado que los azoles como el fluconazol disminuye importantemente la colonización y la candidiasis superficial. En aquellos que no se han sometido a un trasplante alogénico de medula ósea no se ha probado un aprovechamiento en la disminución de las candidemias ni de la mortalidad. No obstante, el aprovechamiento se ha visto en los que han tenido dicho TPH. Con el uso de fluconazol está más relacionado con la selección de cepas resistentes a los azoles (*C. glabrata* y *C. krusei*). El fluconazol no tiene ningún efecto sobre *aspergillus spp* u otros hongos filamentosos. El itraconazol tiene efecto para *Aspergillus spp* pero su absorción en aquellos con mucositis es inestable y su interrelación con ciclosporina dificulta dicho uso. La nueva formulación oral incrementa significativamente su biodisponibilidad y otros estudios demostraron resultados beneficiosos, que es la baliza que se usa actualmente. En relación a la anfotericina B, tanto si se utiliza en forma de spray como en aerosol han probado algún beneficio en la disminución de la AI en aquellos con trasplante de medula osea, y tiene mala tolerancia. El empleo de ésta en formas convencionales y figura lipídica, ninguna ha notificado una clara superioridad en comparación con el fluconazol en candidiasis, y su potencial aprovechamiento en aspergilosis no se ha probado en estudios grandes (1).

### **Tratamiento antifúngico empírico**

Los individuos con neutropenia febril persistente que no responden al tratamiento con antibióticos de amplio espectro tienen alto riesgo de infecciones fúngicas invasivas. En los años 70 y 80 se estableció el concepto de que alrededor del 20% desarrollaban IFI producidas por *Candida* o *Aspergillus* por el día 20 de neutropenia. Las investigaciones clínicas y los cultivos no son lo suficientemente sensibles para la detección temprana. Tradicionalmente el tratamiento antifúngico empírico es iniciado a los 4-7 días si el paciente persiste febril. Las opciones terapéuticas con amplio espectro para *Aspergillus* y las diferentes especies de *Candida* son la anfotericina B convencional, la anfotericina liposomal, nuevos azoles como el voriconazol y posaconazol y equinocandinas como la caspofungina (1).

### **Infecciones micóticas emergentes**

En los últimos 20 años, la incidencia de IFI ocasionada por levaduras y hongos filamentosos emergentes han aumentado, especialmente en América, y está relacionada con tasas incrementadas de morbilidad y mortalidad de los pacientes con neoplasias malignas o sometidos a TPH (65-90%) relacionados. En estos pacientes, la infección es causada por zigomicetos (*mucor spp.*, *rhizopus spp.*, *Absidia spp.*), otros mohos (*Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.*, *Acremonium spp.*, *Penicillium spp.*, *Paecilomyces spp.* y *Trichoderma spp.*), *Cryptococcus* y otras levaduras (*Trichosporon spp.*, *Blastoschizomyces spp.*, *Geotrichum spp.*, etc. Las aparecidas por zigomicetos suelen afectar a la esfera rino-cerebral, maxilar y pulmonar con extensión a otros órganos. Las ocasionadas por otros hongos filamentosos son similares en algunos casos a la AI, y su diseminación es más común. En comparación de la AI puede producir heridas en la piel, y es frecuente el aislamiento del hongo en el hemocultivo (2).

### **Intervenciones adicionales**

El uso de inmunomoduladores como los factores estimulantes de colonias (G-CSF y GM-CSF) es ciertamente beneficioso para un subgrupo, pero probablemente son sobre utilizados clínicamente. Pueden acortar la duración de la neutropenia y acelerar la recuperación aunque con variable efecto en la incidencia e impacto de la infección y sin ningún efecto demostrado en la duración de la fiebre, y mortalidad.

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y la Sociedad Americana de Oncología Clínica no recomienda para neutropénicos con fiebre inexplicada el uso rutinario de factores estimulantes de colonias, aunque se debe considerar su uso en ciertas condiciones tales como en los que se espera un empeoramiento de su cuadro clínico y se predice un período largo para la recuperación de la neutropenia. Estas condiciones incluyen neumonías, episodios de hipotensión, celulitis severa o sinusitis, infección micótica sistémica y disfunción multiorgánica secundaria a sepsis. La bacteriemia que se desarrolla en aquellos con cáncer a partir de la colonización de catéteres endovenosos, puede frecuentemente ser tratada sin la remoción del catéter. Sin embargo, en ciertas infecciones bacterianas, como *Bacillus spp.*, o fúngicas, como *Candida sp.*, es necesario retirar el catéter, igualmente, estos deben ser removidos en los que tienen infección del túnel, sea por bacterias, micobacterias u hongos (2).

### 2.3 Definición de términos básicos

**Infección fúngica invasiva:** Es una infección ocasionada por hongos oportunistas que se da predominantemente en inmunodeprimidos y tiene una elevada morbimortalidad si no se tiene un diagnóstico oportuno y tratamiento precoz. (17)

**Neutropenia febril:** Se considera neutropenia a un valor por debajo de 1500 neutrófilos, cuya principal manifestación es la fiebre, la cual es muy común en pacientes oncohematológicos que se encuentran en quimioterapia (18).

**Leucemia linfática aguda:** Se caracteriza porque la medula ósea comienza a presentar alteraciones en los linfocitos maduros, existe proliferación de estas células inmaduras, llamados blastos. Suele afectarse principalmente los ganglios linfáticos, aunque suele afectar otros tejidos como el bazo y sangre periférica (19).

**Leucemia mieloide aguda:** Se caracteriza porque la medula ósea presenta alteraciones en la línea mieloide (glóbulos rojos, plaquetas y granulocitos como son los neutrófilos, eosinófilos, basófilos) proliferan estas células inmaduras, también llamadas blastos. (19).

**Trasplante de medula ósea:** Es un procedimiento cuyo objetivo es trasplantar a un receptor un nuevo órgano hematopoyético de un donador idéntico o similar y que para recibir la nueva medula ósea se debe de administrar previamente una quimioterapia que elimine las células blásticas del receptor y que post trasplante debe recibir agentes inmunodepresores para mantenerla, la cual empieza a funcionar entre el día 14 y 28 post trasplante (24).

**Medula ósea:** Es el órgano productor de las células madre hematopoyéticas que van a dar origen a los glóbulos rojos, plaquetas, leucocitos agranulocitos y granulocitos y linfocitos, ubicado entre las trabéculas del hueso esponjoso (20).

**Antifúngicos:** Fármacos utilizados contra los hongos que es capaz de originar una alteración de la célula micótica en sus diferentes partes según su mecanismo de acción que inhiba su desarrollo. Es el gold standar en las infecciones fúngicas y se utilizan de manera sistémica (21).

**Aspergilosis:** Es una infección fúngica oportunista, la cual es más frecuente encontrarla en el pulmón. Ocasionada por el hongo *Aspergillus spp*, la especie más común es el *A. fumigatus*, la broncopulmar alérgica y la crónica pulmonar son las formas más frecuentes de esta enfermedad (22).

**Candidiasis:** Es una infección fúngica oportunista ocasionada por el hongo *Candida spp*. Afecta diversos órganos y puede llevar desde una infección cutánea leve a una sistémica grave. (23)

**Azoles:** Son fármacos antifúngicos que contienen un anillo azólico central, su mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis del ergosterol. Los cuatro más utilizados en las infecciones fúngicas sistémicas son el fluconazol, itraconazol, posaconazol y voriconazol. (24)

**Caspofungina:** Es un fármaco antifungico que forma parte del grupo de las equinocandinas. Se utiliza en el manejo empírico en sospecha de infección fúngica por *Candida* o *Aspergillus* en adultos y niños con neutropenia febril profunda de persistencia prolongada. (25)

**Fusariosis invasiva:** Es una enfermedad fúngica oportunista causada por el hongo *Fusarium spp*. Hay más de 50 especies de las cuales la más frecuente es *F. solani*. Principalmente ocurren en inmunodeprimidos. Es causante de enfermedad diseminada, invasiva y superficial. (26)

**Tricosporonosis:** Es una enfermedad oportunista producida por un hongo levaduriforme llamado *Trichosporon spp* presentada en inmunocomprometidos, cuyo cuadro puede ser una lesión de la piel superficial y diseminada. (27)

**Mucormicosis:** Es una enfermedad oportunista producida por un hongo *Zapofito zygomycetos* del orden mucorales, el cual *Rhizopus* es el más común y el segundo en frecuencia es el *rhizomucor* y demás especies. Afecta a inmunodeprimidos adultos y con mayor frecuencia varones. (28)

***Excerothilum rostratum*:** Es un hongo filamentoso fitopatógeno cosmopolita de hierbas y cereales, como avena, maíz, caña de azúcar, y a menudo suele aislarse en la investigación de aerobiológicos. Está relacionado con el asma, enfermedad broncopulmonar alérgica, fiebre del heno y en niños con rinitis y/o asma se vio que

aproximadamente el 30% de los mismos tuvieron alteraciones cutáneas positivas a *Exserohilum*. Hay casos de feohifomicosis nasal, queratitis, afecciones cutáneas y subcutáneas, e invasoras, principalmente broncopulmonares, con diseminación fatal en pacientes inmunodeprimidos predominantemente. (29)

**Infección por *Scedosporium spp*:** Hongos saprofitas filamentosos emergentes han atraído interés clínico cada vez mayor debido a su resistencia a los agentes antifúngicos disponibles y su mal pronóstico. Las invasivas poco raras con *S. apiospermum* (6%), pulmonares graves, o diseminada con clínica de neumonía, meningitis, absceso cerebral, endocarditis, lesiones cutáneas, peritonitis y fungemia. Las ocasionadas por *S. prolificans* son más frecuentes (46%) sintomatología de fiebre persistente, lesión cerebral, renal, esplénica, pulmonar cardíaca y cutánea. Mortalidad infantil es alta (en alguna serie 61%) (30).

## CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

### 3.1 Formulación de hipótesis

La infección fúngica invasiva se asocia con neutropenia febril en pacientes con leucemia aguda en el servicio de hematología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2018 -2020

### 3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
neutropenia febril	Disminución de los neutrófilos	Cualitativa	neutrófilos 10x3/uL	Ordinal	Normal: 1500 a más Leve: 1500 a 1000 Moderada :1000 a 500 Severa: 500 a 100 Profunda : menos de 100	Historia clínica
Etiología de infección fúngica invasiva	especies de hongos oportunistas que pueden colonizar e infectar a pacientes inmunológicamente deprimido	Cualitativa	Técnicas diagnósticas microbiológicas	Nominal	Positivo Negativo	Historia clínica
Leucemia aguda	Invasión de la médula ósea por células inmaduras blastos > o igual al 20% sea de origen linfóide o mielóide	Cualitativa	Citometría de flujo blastos mieloides o linfoides	Nominal	Mielóide Linfóide	Historia clínica

## **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: transversal, según el momento de la recolección de datos: retrospectivo.

### **4.2 Diseño muestral**

#### **Población universo**

La población consiste en todos los pacientes con leucemia aguda del servicio de hematología atendidos en el hospital sabogal en el periodo 2018 - 2020.

#### **Población de estudio**

La población consiste en todos los pacientes con leucemia aguda con neutropenia febril con infección fúngica invasiva menores de 60 años del servicio de hematología atendidos en el hospital sabogal en el periodo 2018 - 2020.

#### **Tamaño de la muestra**

100 pacientes con leucemia aguda con neutropenia febril menores de 60 años atendidos en el hospital sabogal en el periodo 2018 - 2020.

#### **Muestreo o selección de la muestra**

El muestreo es probabilístico simple

#### **Criterios de selección**

##### **Inclusión**

Paciente con leucemia aguda y neutropenia febril menores de 60 años atendidos en el hospital nacional Alberto Sabogal Sologuren en el periodo 2018 - 2020.

##### **Exclusión**

Pacientes sin historia clínica completa

Pacientes con leucemia aguda sin neutropenia febril

### **4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos**

Se solicitará la autorización del jefe del servicio de hematología para ingresar a la data de los pacientes del HNASS

Se revisarán el registro de datos e historias clínicas de los archivos del hospital sabogal y se seleccionarán las H.C correspondientes. Se recogerán los datos necesarios y se registrarán en una ficha que estará anexada

Se elaborará una base de datos SPSS en Excel que permita el procesamiento

#### **Instrumentos de recolección y medición de variables**

Esta investigación se basará en la recolección de datos de los archivos de historias clínicas de la data del servicio de hematología del hospital sabogal.

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

Los datos serán analizados y procesados con la informática, empleando la prueba estadística de Chi-Cuadrado para analizar la asociación entre variables.

Se construirán tablas para analizar cada variable de estudio y se crearán sus respectivos gráficos estadísticos.

#### **4.5 Aspectos éticos**

Para realizar la presente investigación se solicitará el permiso del director del hospital y del jefe del servicio de hematología del hospital Alberto Sabogal Sologuren.

Al obtener la información la confidencialidad de los datos debida, teniendo en cuenta los aspectos éticos en investigación.

## CRONOGRAMA

Pasos	2020											
	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Redacción final del plan de tesis	X	X										
Aprobación del plan de tesis			X									
Recolección de datos				X	X							
Procesamiento y análisis de datos						X						
Elaboración del informe							X	X				
Revisión y aprobación de la tesis									X	X		
Sustentación											X	
Publicación del artículo científico												X

## **PRESUPUESTO**

Para la realización del presente trabajo de investigación, será necesaria la implementación de los siguientes recursos:

<b>Concepto</b>	<b>Monto estimado (soles)</b>
<b>Material de escritorio</b>	200.00
<b>Adquisición de software</b>	500.00
<b>Empastado de tesis</b>	100.00
<b>Impresiones</b>	100.00
<b>Logística</b>	300.00
<b>Traslados</b>	500.00
<b>TOTAL</b>	1700.00

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Fortún J. Principales infecciones en el paciente oncológico: manejo práctico. *Scielo*; 27: 102-211. [Internet] 2014. [Extraído el 2 de febrero 2014]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272004000600003](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272004000600003).
2. Vallejo Llamasa J. Carlos, Ruiz-Camps Isabel. Infección fúngica invasora en los pacientes hematológicos. *Elsevier*; 30: 515-588. [Internet] 2012. [Extraído el 3 de agosto 2012]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-infeccion-fungica-invasora-los-pacientes-S0213005X12002704>.
3. Figueras Nadal C, Díaz de Heredia Rubio C. Infección fúngica invasiva (IFI): actualización: asociación española de pediatría; 15: 134-147. [Internet] 2014. [Extraído el 27 enero 2015]. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/ifi.pdf>
4. Zurita Macalupú S. Situación de la resistencia antifúngica de especies del género *Candida* en Perú. *Revista peruana de medicina experimental y de salud pública*; 35: 2-19. [Internet] 2018. [Extraído el 23 de marzo de 2018]. Disponible en <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/3563/2997>.
5. Fuentes L, Flores M, Iglesias A. Características de la leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril en niños y adolescentes atendidos en un hospital de Guayaquil, Ecuador. *Revista peruana de medicina experimental y de salud pública*; 35: 352-860. [Internet] 2018. [Extraído el 21 junio 2018]. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rpmesp/2018.v35n2/272-278/>.
6. Valle Otero, F. Sánchez Lidia García. Fungemia por *Trichosporon asahii* en un paciente con neoplasia hematológica. *Revista iberoamericana de micología.*; 32: 59-62. [Internet] 2015. [Extraído el 1 enero 2015]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1130140613000806>
7. García S, Contreras T, Rojas M. Mucormicosis rinosinusal por *Mucor hiemalis* en una paciente con Leucemia Mieloide aguda. *Elsevier.*; 31: 2-15.

- [Internet] 2016. [Extraído el 2 marzo 2016]. Disponible en: <https://micologia.uv.cl/index.php/Bolmicol/article/view/493>.
8. Cofra F, Villarroel M, Loreto Castellón y. Santolaya María E. Tratamiento exitoso de una mucormicosis rinocerebral persistente en un paciente pediátrico durante el debut de una leucemia aguda. *Revista chilena de infectología*; 32: 4-16. [Internet] 2015. [Extraído el 3 agosto 2015]. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0716-10182015000500015&script=sci\\_arttext](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0716-10182015000500015&script=sci_arttext).
  9. Astolfoa F, Cañazaresa P. Sinusitis aguda invasiva por *Exserohilum rostratum* en una paciente pediátrica con recaída medular de leucemia linfoblástica aguda. *Revista argentina de pediatría*; 16: 594-598. [Internet] 2018. Extraído el 16 marzo 2018. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2018/v116n4a24.pdf>
  10. Maquera J, Pérez G. Fusariosis invasiva: reporte de tres casos en Perú. *Revista peruana de medicina experimental y de salud pública*; 35: 3-9. [Internet] 2018. [Extraído el 3 julio 2018]. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342018000300021&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342018000300021&lng=pt&nrm=iso).
  11. Rivas R. Neutropenia febril: el punto de vista del hematólogo. *Elsevier*; 15: 212-221. [Internet] 2016. [Extraído el 11 abril 2016]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-pdf-S1665920116300517>
  12. Fortún J, Meije Y. Aspergilosis. Formas clínicas y tratamiento. *Elsevier*; 30: 173-222. [Internet] 2019. [Extraído el 4 abril 2012]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-aspergilosis-formas-clinicas-tratamiento-S0213005X12000316>
  13. Kumar J, Amitabh Singh. Prevalencia y predictores de infecciones fúngicas invasivas en niños con neutropenia febril persistente tratados para leucemia aguda: estudio prospectivo. *Researchgate*; 10: 107-272. [Internet] 2018. [Extraído el 25 mayo 2018]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/326064975\\_Prevalence\\_and\\_Predictors\\_of\\_Invasive\\_Fungal\\_Infections\\_in\\_Children\\_with\\_Persistent\\_Febrile\\_Neutropenia\\_Treated\\_for\\_Acute\\_Leukemia\\_-\\_A\\_Pro prospective\\_Study](https://www.researchgate.net/publication/326064975_Prevalence_and_Predictors_of_Invasive_Fungal_Infections_in_Children_with_Persistent_Febrile_Neutropenia_Treated_for_Acute_Leukemia_-_A_Pro prospective_Study)

14. Baez L. Normas de Hemato-Oncología, 1ªed. Managua: Nuevo Amanecer; 3: 185-192. [Internet] 2017. [Extraído el 12 Junio 2017]. Disponible en: <https://repositorio.unan.edu.ni/343/2/47893.pdf>
15. Burry E. et al. Identification of educational and infrastructural barriers to prompt antibiotic delivery in febrile neutropenia: A quality improvement initiative. *Pediatric blood cancer*; 3: 5-431. [Internet] 2017. [Extraído el 6 Diciembre 2017]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22147665/>
16. Gavidia R. et al. Low socioeconomic status is associated with prolonged times to assessment and treatment, sepsis and infectious death in pediatric fever in El Salvador, delays and infectious deaths. *Elsevier*; 7: 43-639. [Internet] 2017. [Extraído el 22 Agosto 2017]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22928008/>
17. Paganini H. et al. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer consenso de la sociedad latinoamericana de infectología Pediátrica. *Revista chilena de infectología*; 2: 79-111. [Internet] 2017. [Extraído el 3 de Marzo 2017]. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0716-10182011000400003&script=sci\\_arttext](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0716-10182011000400003&script=sci_arttext)
18. Talcott J, Siegel R, et al. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A prospective, two center validation of a prediction rule. *Journal of clinical oncology*; 2: 22-316. [Internet] 2018. [Extraído el 10 de Febrero 2018]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1732432/>
19. Ammann. R, et al. Predicting adverse events in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia: The prospective multicenter SPOG 2018 FN Study. *Revista de oncología clínica*; 12: 14-208. [Internet] 2020. [Extraído el 15 de Marzo 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20231680/>
20. Santolaya A, Alvarez A, et al. Prospective multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer neutropenia and fever. *Journal of clinical oncology*; 14: 215-341. [Internet] 2018. [Extraído el 15 de Julio 2018]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11454890/>
21. Valle P, Land M, et al. Predictive model for the length of hospital stay of children with hematologic malignancies, neutropenia, and presumen

- infection. *Journal Pediatric hematology oncology*; 26: 6-813. [Internet] 2017. [Extraído el 16 de Diciembre 2017]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15591901/>
22. Wiley J, Smith N, et al. Invasive fungal disease in pediatric acute leukemia patients with fever and neutropenia during chemotherapy: A multivariate analysis of risk factors. *Journal of clinical oncology*; 8: 6-280. [Internet] 2018. [Extraído el 8 de Febrero 2018]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2299371/>
23. Hakim H, Flynn P, et al. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cáncer. *Journal Pediatric Hematology Oncology*; 31: 9-623. [Internet] 2019. [Extraído el 9 de Septiembre 2019]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19644403/>
24. Alexander S, et al. Evaluation of risk prediction criteria for episodes of febrile neutropenia in children with cáncer. *Journal of Pediatric Hematology Oncology*; 24: 38-42. [Internet] 2018. [Extraído el 24 de Enero 2018]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11902738/>
25. Porto P, Braga K, et al. A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy - induced febrile neutropenia. *Journal Pediatric Hematology Oncology*; 28: 70-665. [Internet] 2017. [Extraído el 28 de Octubre 2017]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17023827/>

## ANEXO

### 1: Matriz de consistencia

Título de la Investigación	Pregunta de Investigación	Objetivos de la Investigación	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<b>Infección fúngica invasiva y neutropenia febril en pacientes con leucemia aguda Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren</b>	¿De qué manera la neutropenia febril de los pacientes con leucemia aguda influye en la aparición de infección fúngica invasiva en el servicio de hematología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2018-2020?	Objetivo general	Observacional, Analítico, retrospectivo, transversal	Población de estudio	Archivos de historias clínicas de la data del servicio de hematología del hospital sabogal.
		Describir la relación entre los pacientes con leucemia aguda con neutropenia febril con infección fúngica invasiva en el periodo 2018-2020 en HNASS			
		Objetivos específicos		Procesamiento de datos	Revisión y elaboración de la base de datos
		Determinar las características clínicas de neutropenia febril con infección fúngica invasiva		La elaboración de base de datos se realizará en programa Excel.	Tabulación y realizar graficas de los datos obtenidos
		Identificar los factores de riesgo de infección fúngica invasiva asociados a neutropenia febril para un tratamiento precoz y oportuno		Los datos serán analizados y procesados con la informática, empleando la prueba estadística t-student. Se construirán tablas para analizar cada variable de estudio y se crearán sus respectivos gráficos estadísticos.	Análisis de los resultados.
		Determinar la prevalencia de infección fúngica invasiva y neutropenia febril			
		Determinar si los niveles de neutropenia febril influyen en la incidencia de infección fúngica invasiva			

## 2. Instrumento de recolección de datos

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. Nombre
2. Edad
3. Sexo
4. Tipo de leucemia
5. Fecha de neutropenia febril
6. Quimioterapia instaurada
7. Probable punto de partida
8. Germen aislado
9. Tipo de cultivo
10. Cantidad de leucocitos
11. Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)
12. Tratamiento antimicrobiano instaurado
13. Hallazgos imagenológicos
14. Complicaciones
15. Recibió profilaxis: sí / no
16. Tipo de profilaxis
17. Duración de neutropenia