



**BUAP**

“Benemérita Univeridad Autónoma de Puebla”  
Hospital para el Niño Poblano

“Uso de antimicrobianos y descripción de factores de riesgo en pacientes Onco-hematológicos con infecciones de piel y tejidos por cepas de *Escherichia coli* productoras de B-lactamasas de espectro extendido (BLEE+) en el HNP”

**TESIS**

PARA LA ESPECIALIDAD DE  
PEDIATRÍA

Presenta:

Dra. Yaratze Jarquín Sánchez

Asesor Experto:

Dra. Genoveva Rodriguez Coello

Infectóloga Pediatra

Asesor Metodológico:

M.C. Zita Gutiérrez Cázarez

Laboratorio clínico -área de microbiología

M.C. Froylán Eduardo Hernández Lara González

Nefrólogo Pediatra



Heroica Puebla de Zaragoza. Noviembre 2019

### *Agradecimientos:*

*A mi mamá por ser mi máximo impulso, mi ejemplo, el amor de mi vida a quien le debo todo y a quien le ofrezco todos mis logros por que mas que míos son de ella, que supo guiarme en el camino y en los días difíciles fue mi sostén a no rendirme. A ella le dedico la frase “HONOR A QUIEN HONOR MERECE” y todo mi honor es para mi mamá Martha Olivia Sánchez Enriquez*

*A mi hermana , amiga y confidente que siempre esta alegrando mis días, burlandose conmigo de los días malos pero sobre todo riendo de los buenos, es mi mejor regalo de Dios, la que sera MI AMIGA para toda la vida Delia María Jarquín Sánchez.*

*A un amor anonimo que me hizo sonreir de nuevo.*

*A mis maestros, amigos y asesores, quienes creyeron en mí, pero sobre todo a la Maestra Zita que jamás me dejó en este camino de la tesis y fue quien siempre insistio en hacer las cosas como se deben de hacer,  
BIEN.*



# ÍNDICE

<b>1. RESÚMEN</b> .....	<b>4</b>
<b>2. ANTECEDENTES</b> .....	<b>5</b>
2.1 ANTECEDENTES GENERALES.....	5
2.2 ANTECEDENTES ESPECÍFCOS .....	10
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>13</b>
<b>4. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>15</b>
<b>5. HIPÓTESIS</b> .....	<b>16</b>
<b>6. OBJETIVOS</b> .....	<b>17</b>
6.1 OBJETIVO GENERAL .....	17
6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	17
<b>7. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>18</b>
7.1 TIPO DE ESTUDIO.....	18
7.2 GRUPOS DE ESTUDIO .....	18
7.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA .....	18
7.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	19
7.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	19
7.6 MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS .....	19
7.7 CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	20
7.8 DEFINICIONES OPERACIONALES Y VARIABLES .....	21
7.9 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO .....	23
7.10 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	24
7.11 ANÁLISIS DE DATOS .....	25
7.12 ESTRATEGIA DE TRABAJO .....	25
<b>8. RESULTADOS</b> .....	<b>26</b>
<b>9. DISCUSIÓN</b> .....	<b>35</b>
<b>10. CONCLUSIÓN</b> .....	<b>38</b>
<b>11. LOGÍSTICA</b> .....	<b>39</b>
11.1 RECURSOS HUMANOS .....	39
11.2 RECURSOS MATERIALES.....	39
11.3 FINANCIAMIENTO .....	39
<b>12. ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	<b>40</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>41</b>

## 1. RESÚMEN

### “Uso de antimicrobianos y descripción de factores de riesgo en pacientes onco-hematológicos con infecciones de piel y tejidos por cepas de *Escherichia coli* productoras de B-lactamasas de espectro extendido (BLEE +) en el HNP”

**INTRODUCCIÓN:** Las infecciones que son parte de los cuidados a la salud encontramos infecciones de tejidos y piel por cepas de *Escherichia coli* productoras de B-lactamasas de espectro extendido (BLEE +) en pacientes onco-hematológicos son complicaciones con alto consumo económico; esta problemática se identifica en nuestro Hospital. Iniciamos abordaje para conocer la extensión del problema así como encontrar alternativas a la problemática.

**OBJETIVO:** Reseñar que antimicrobianos y antecedentes de riesgo se presenta en pacientes onco-hematológicos con infecciones de tejidos y piel por cepas de *Escherichia coli* (BLEE +) de Enero del 2010 a Diciembre del 2017 en el HNP.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio retrospectivo, descriptivo, transversal y observacional. Los datos de las variables se adquirieron del expediente clínico electrónico, base de datos del laboratorio clínico, reportes de cultivos de secreciones de piel y tejidos en los que se reportó *E. coli* BLEE + y patrón de susceptibilidad.

**RESULTADOS:** De los 20 pacientes identificados del servicio de Oncohematología con infecciones de piel y tejido por cepas de *Escherichia coli* BLEE + se utilizó antimicrobiano empírico de alto espectro en un 29.6% al ingreso o durante su estancia hospitalaria, presentando resistencia antimicrobiana de amplio espectro 39%. Y sensibilidad del 100% a carbapenémicos.

**CONCLUSIONES:** El uso de antimicrobiano empírico sin germen aislado ha incrementado la presencia de gérmenes resistentes a antimicrobianos de amplio espectro.

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1 ANTECEDENTES GENERALES

El cáncer en los niños tiene mayor impacto en pediatría en los últimos años; 2ª causa de muerte en la infancia en mayores de un año, superada solo por accidentes [1, 2]. Afecta mayormente a niños que a niñas. La incidencia anual de tumores malignos en menores de 15 años es de 12.45 por 100 mil [3, 4].

Los tumores que afectan a menores de 5 años son de origen embrionaria, representando el 40% (leucemia linfoblástica aguda, neuroblastoma, tumor de wilms, retinoblastoma y carcinoma hepático) [5, 6]. Otro tumores como: los linfomas, óseos o testiculares, tienen incidencia superior en mayores de 10 años [7, 8].

*El cáncer* más frecuente en la edad infantil (30% de todas las neoplasias) la *Leucemia Linfoblástica aguda*, cancer de la sangre mas común, se distingue por la reproducción y desarrollo estridente de células mieloides o linfoides inmaduras, dando inicio a precursores (blastos) que han olvidado su capacidad de diferenciarse en respuesta a estímulos fisiológicos, hasta ser célula que predominan en médula ósea [9, 10]. Su tratamiento radica en: 1) “inducción a la remisión” que tiene como finalidad desaparecer los signos macroscópicos y microscópicos; 2) “consolidación” tiene como objeto destruir los santuarios tumorales ( Sistema Nervioso Central (SNC), testículos) y aminorar células resistentes al tratamiento; 3) “mantenimiento” de duración más larga, tiene por objetivo eliminar la enfermedad residual a nivel sistémico; última fase) “re inducción” administrado dentro del periodo de mantenimiento para aniquilar la células leucémica residual [11, 12]. La Leucemia Aguda no Linfoblástica tiene incidencia mucho menor. Sin embargo, el total de pacientes que presentan recaída es mayor y las comorbilidades secundaria a los eventos adversos: infecciosos y hemorrágicos es muy alta [13, 14]. Los Tumores del SNC , causa numero 2 de cancer en

pediatría, y en cuanto a tumores sólidos es el número 1 [15, 16]. La tercera forma más frecuente de cáncer infantil son los Linfomas no Hodgkin (tras las leucemias y los tumores cerebrales), se caracteriza por ser de evolución aguda o sub aguda, tiene su origen en el sistema linforreticuloendotelial en forma local y en una sola región anatómica, rápidamente se puede generalizar, los sitios más comunes SNC, médula ósea y las gónadas [17, 18].

El Neuroblastoma, 2do tumor sólido de la infancia, proviene de las células de la cresta neural que originan los ganglios simpáticos, la médula suprarrenal y otras formaciones simpáticas. La resección completa garantiza erradicación de la enfermedad. El Tumor de Wilms o Nefroblastoma tiene su presentación entre 1 y 5 años de edad, la extirpación quirúrgica es imprescindible. El tumor de tejido blando más frecuente es el Rhabdomyosarcoma, deriva del griego “rabdo” que significa “forma de arco” y mio “músculo”, deriva del mesénquima primitivo, aparece en cualquier parte del organismo, excepto hueso, los sitios más frecuentes: cabeza y cuello (28%), extremidades (24%), vía genitourinaria (18%), tronco (11%), órbita (7%) y retroperitoneo (6%). La resección elimina el tumor primario, la radioterapia su objetivo el tumor local, la quimioterapia extermina la enfermedad microscópica y disminuye la carga tumoral [19, 20]. Los tumores óseos comunes en la infancia, Osteosarcoma, es el tumor maligno primario de hueso, derivado del mesénquima y caracterizado por la producción de osteoide maligno, su mayor incidencia en el segundo decenio de la vida, en el periodo de mayor aceleración del crecimiento, en las mujeres en etapas más tempranas. El Sarcoma de Ewing es la neoplasia que infiltra y destruye el hueso, elevación y rompimiento del periostio con gran afectación de tejidos blandos. Tienen mayor tendencia a metastatizar pulmón [21, 22].

Las infecciosas principal morbilidad en pacientes con cáncer, la variación en su sistema inmunológico (producidas por la propia enfermedad o bien por los tratamientos a los que son sometidos) van a llevar a incrementar el riesgo de infecciones [20, 23].

Entre los factores de riesgo encontrados están:

a) La radioterapia, la quimioterapia, uno de sus efectos secundarios son mucositis, rompiendo la barrera de la piel y así aumentar el riesgo de ingreso a gérmenes, el propio tumor puede, en su crecimiento provocar laceraciones cutáneas o mucosas (alteraciones de la barrera cutáneo mucosa).

b) La inmunidad celular y humoral (LB y LT) pueden perjudicarse por las mismas neoplasias así como por su tratamiento, llevando a disminuir el número y la función de los PMN (los granulocitos nos defienden contra infecciones por bacterias principalmente). Una disminución en la cantidad como en su capacidad funcional nos predispone a este tipo de infecciones, condicionando un alto índice o predisposición a infecciones oportunistas.

c) La esplenectomía tiene mayor predisposición a infecciones por bacterias encapsuladas y aunado a esto su gran virulencia que se podría presentar.

d) La desnutrición disminuye la función fagocítica, los macrófagos tienen menor movilidad y los linfocitos T y B su función se ve afectada [23, 24].

e) Alteraciones en la celularidad sanguínea que conlleva presencia de neutropenia, principal causante de infecciones en niños con cáncer. La causa número 1 de neutropenia es la iatrogénica (tratamiento oncológico), esto se determina en el número de neutrófilos menor a  $500/\text{mm}^3$  o neutrófilos menor a  $1000/\text{mm}^3$  en lo que esperamos caída de estos valores en las siguientes semanas. La fiebre se precisa como temperatura única mayor a 38.3 grados o temperatura de 38 grados por una hora. (Neutropenia profunda menor de  $100/\text{mm}^3$ ). Entendiendo con esto que el 80% de las infecciones encontradas en estos pacientes es por su misma flora, identificando principalmente cocos Gram (+) y bacilos Gram (-) [24, 25].

#### PACIENTE ONCOLÓGICO INFECCIONES IDENTIFICADAS:

- Infecciones de catéter venosos centrales

- Infecciones del tracto respiratorio
- Infecciones del tracto digestivo
- Mucositis y esofagitis
- Infecciones intraabdominales: consecuencia de la supresión medular secundaria al tratamiento oncológico y al propio tumor (obstrucción) o por complicaciones del tratamiento antibiótico prolongado.
- Colitis pseudomembranosa
- Tifilitis o enterocolitis necrotizante
- Candidiasis hepatoesplénica
- Infecciones perirrectales
- Otitis media aguda, sinusitis
- Infecciones genitourinarias

Los betalactámicos antibióticos mas utilizados en el tratamiento de infecciones. Actúan como bactericidas, obstruyen la formación de la pared bacteriana, impiden la formación del peptidoglicano, el cual le da tensión y firmeza a la bacteria, logrando impedir el desgarro osmótico. Este linaje de antibióticos determinada químicamente por la disposición de un anillo betalactámico, hay 5 grupos: penicilinas, cefalosporinas, carbapenemes, monobactames e inhibidores de las betalactamasas. Su espectro de acción abarca bacterias Gram (+), Gram (-) y espiroquetas [24-26]. Las bacterias en su evolución han elaborado mecanismos para resistir el efecto de los antibióticos, dando origen a un linaje de bacterias resistentes [26]. Comprendemos como resistencia bacteriana a la aptitud natural o adquirida por parte de un linaje bacteriano de permanecer reacio a los efectos bactericidas o bacteriostáticos de un antibiótico [13, 16, 23].

Dentro de los causantes que pueden influir para la aparición de este grupo de cepas con resistencia antimicrobiana se encuentra el uso desmedido de antibióticos, los mas utilizados la cefalosporina de 3ª generación, así como su tiempo de uso. Entro los pacientes afectados identificados

encontramos: recién nacidos, quemados, oncológicos, post trasplantados y los encontrados en la unidad de cuidados intensivos [1, 3].

Otros causantes que predisponen un alto índice de colonización y/o infección encontramos: días de estancia en el hospital, edad, flora intestinal, tener sonda urinaria, catéteres venosos, sondas de alimentación tipo: gastrostomía, yeyunostomías; sondas traqueales, alimentación parenteral, desnutridos, presencia lesiones tipo llaga en la piel, aunado a esto se identifica que pacientes con patologías previas de base así como alteraciones en su sistema inmunológico , haciéndolo susceptible a infecciones y por ende a ser tratados con antimicrobianos de amplio espectro.

## 2.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

La Familia Enterobacteriaceae (microorganismos de la flora intestinal), bacilos Gram (-) muy importantes involucrados en un amplio grupo de enfermedades.

*E. coli* es uno de los microorganismos aislado comunmente en los laboratorios, causa infeccion en personas inmunocompetentes como inmunocomprometidas, asi como adquiridas en la comunidad o intra-hospitalarias (IAAS). *E. coli* es una enterobacteria fundamental la encontramos en la flora intestinal y la más referida como responsable de enfermedades en la humanidad. Este microorganismo tiene gran movilidad, catalasa (+), oxidasa (-), de gran virulencia/ malignidad; dispone de fimbrias y adhesinas que le permiten unirse a la mucosa, permitiendo asi asentamiento de la bacteria; elabora endotoxina o lipopolisacárido; pdispone de plásmidos que son unidades de ADN con facultad de hacer una copia de si misma, que desempeña un papel básico para codificación de información para su patogenia y oposicion a los antibióticos [25, 26].

Bush-Jacoby Medeiros puntualiza a las BLEE como enzimas aptas de conceder resistencia a: Penicilinas, Cefalosporinas de 3<sup>a</sup> y 4<sup>a</sup> generación y al Aztreonam, pero no a los Carbapenémicos ni a la Cefamicinas , que son bloqueadas por el ácido clavulánico, las BLEE son derivadas de TEM-1, TEM-2 Y SHV-1, recientemente CTX-M [1, 23, 25]. Son diferentes entre sí de sus ascendientes. Las BLEE son enzimas que elaboran ciertas bacterias, generalmente hallado en *E. coli*, *Klepsiella spp.* y *Proteus mirabilis*. El desarrollo de las B-lactamasas es un suceso natural, se conoce desde 1940 cuando fue reconocida la primera enzima de *E. coli* [26].

La resistencia de los bacilos Gram (-) a los antimicrobianos betalactámicos la causa puede ser multifactorial:

1. Alteraciones de la permeabilidad
2. Producción de enzimas (elaboración de betalactamasas), su forma de defenderse más importante frente a los antimicrobianos B-lactámicos. Arpin y cols determinan tres factores fundamentales para desarrollar exposición para adquisición de BLEE en pacientes:

precedente de días en el hospital, uso de antibióticos como B-lactámicos y quinolonas; asentamiento en el tubo digestivo por cepas tipo BLEE [23, 24, 25].

La disposición de microorganismos con mucha resistencia antimicrobiana es cada día más usual y desconocemos la preeminencia real de cepas de *E. coli* productoras de BLEE en infecciones de tejidos y piel en pacientes onco-hematológicos por ausencia de análisis y problemas para su identificación.

La principal causa de muerte en niños oncológicos se ha relacionado a problemas infecciosos, en mayor medida en quienes tienen neutropenia de larga evolución; la quimioterapia provoca infecciones verdaderamente aterradoras, que se presentan con mucha frecuencia durante el tratamiento, causa número uno de la neutropenia continúa, tomado como factor predictivo de mayor utilidad en la aparición de infecciones en niños con cáncer [21]. Las áreas infectadas que más generan bacteriemia son las vías urinarias, vía aérea (neumonías), la mucosa oral (mucositis), aparato digestivo, la piel y tejidos y los que tienen catéteres venosos centrales [18, 2].

En México hay informes aislados sobre las IAAS en pediatría, un 60% de los pacientes con neutropenia y fiebre muestran infección, un 16% de las mortalidades a los cinco años de haberse diagnosticado se relacionan con efectos adversos de la quimioterapia, entre ellos las infecciones. Los pacientes oncohematológicos están muy propensos a desarrollar infecciones a causa de un sistema inmunitario deficiente, ya sea secundario al tratamiento instaurado para la misma. Tienen una respuesta inmunitaria muy limitada por lo que la fiebre puede ser la principal manifestación de infección grave [22, 23]. La infección bacteriana es el principal efecto adverso y se manifiesta tempranamente con fiebre en un paciente neutropénico. Solo logramos identificar el origen en un 30 a 50% de los casos, y el foco mayormente identificado es el tracto respiratorio superior e inferior (neumonía, sinusitis y otitis) e infección tejidos y piel. Estudios nacionales notifican estadística semejante, comunican que la bronconeumonía es en el 81.8% de los pacientes el más frecuente

seguido de, mucositis 15%, infecciones de tejidos blandos 4.5% y enfermedades gastrointestinales agudas 4.5% [22], entre otros.

La identificación del germen es crucial para establecer el tratamiento y dar réplica al tratamiento establecido. Los gérmenes mayormente identificados en los pacientes oncohematológicos que presentan neutropenia febril están: *S. aureus*, *E. faecalis*, *S. pneumoniae*, *S. Pyogenes*, *E. coli*, *Klepsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* y *P. aeruginosa*. En países de tercer mundo, la información reportada es variada, con mayor índice de aislamientos de gérmenes Gram negativos y polimicrobianos [16, 17, 22].

La contaminación provocada por *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE se encuentra relacionado con largos días de estancia hospitalaria y esto por ende incrementa el gasto sanitario [25].

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La presencia de microorganismos multi-resistentes con producción de BLEE es cada vez más frecuente en las enfermedades infecciosas, de estos *E. coli* es uno de los microorganismos más frecuentemente implicado en infecciones asociadas al cuidado de la salud y comunitarios.

La resistencia a los antibióticos, concretamente betalactámicos muy utilizados es un contratiempo notorio a nivel mundial.

Aunque varios informes indican que hay aumento de prevalencia de BLEE en todo el mundo, **el problema no se identifica por desconocer sobre el tema y por no contar con reportes de laboratorio**. Sin embargo, diversos trabajos alrededor del mundo muestran la importancia de este tipo de resistencia y los tipos de enterobacterias que las presentan.

En nuestro país la información disponible sobre el aislamiento de cepas productoras de BLEE es escasa y sobre los factores de riesgo para contraer las enfermedades producidas por este tipo de bacterias, se desconoce la prevalencia real, sin embargo, su incidencia es creciente principalmente entre las Enterobacterias (*E. coli* y *Klebsiella spp.*). La prevalencia es diferente en cada país, lugar y centro de trabajo, condicionado por el uso y manejo de los antibióticos utilizados para el tratamiento de enfermedades infecciosas.

La presencia de cepas de Enterobacterias (*E. coli* y *Klebsiella spp.*), productoras de BLEE se relaciona mayormente con manejo médico inicial excesivo, traduciendo y llevándonos a mayor resistencia al tratamiento e incremento en la mortalidad [1, 3, 5, 7].

Además, pacientes con enfermedades de base y estancia hospitalaria, es fundamental tener medidas de prevención que eviten la presencia de infecciones por cepas multidrogoresistentes productoras de BLEE que obstaculicen su tratamiento.

El primer elemento para evitar la propagación de la *E. coli* BLEE+ es: sospechar que existe, determinar cuáles son los factores de riesgo que condicionan la adquisición de infecciones con este

microorganismo, educar a los sanitarios para racionalizar el uso de cefalosporinas y fluoroquinolonas. Por lo antes expuesto y siendo los antimicrobianos beta lactámicos el medicamento más utilizado para el tratamiento de infecciones bacterianas a nivel extra hospitalario como a nivel hospitalario en pacientes pediátricos en el servicio de Oncohematología (reciben manejo quimioterápico tanto ambulatorio como a nivel hospitalario), con el objetivo de informar la magnitud y distribución de este tipo de bacterias resistentes y colaborar en la observación de la resistencia a los antibióticos, nos planteamos la siguiente pregunta:

**PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:**

¿Cuáles son los antimicrobianos usados y que factores de riesgo se presentan en pacientes Oncohematológicos con infecciones de piel y tejidos por cepas de *Escherichia coli* productoras de B-lactamasas de espectro extendido (BLEE +)?

#### 4. JUSTIFICACIÓN

La actual situación es mucho más compleja que la que teníamos anteriormente, la aparición de microorganismos con multidrogorresistente es cada vez más frecuente, la presencia de una cepa de *E. coli* BLEE + se asocia con tratamientos iniciales excesivos, traduciendo mayor resistencia antimicrobiana e incremento en la mortalidad.

Por consiguiente un tratamiento inicial adecuado es un factor que determina el pronóstico, disminuye la mortalidad en pacientes infectados.

Las cepas de *E. coli* se encuentran mayormente en el tubo gastrointestinal y su contagio se favorece por manipulación a través de las manos.

El tratamiento inicial adecuado es un determinante para el pronóstico. El tratamiento empírico inadecuado y la infección sin foco son determinantes de riesgo para la mortalidad en pacientes [1, 7].

Es importante precisar qué factores anuncian la presencia de una cepa productora de BLEE para poder dar un tratamiento específico lo antes posible en paciente infectados, se ha demostrado que los pacientes con infecciones producidas por microorganismos creadoras de BLEE, entre ellos *E. coli*, se encuentran con alto riesgo de deficiencias en el tratamiento [1, 10].

Por otro lado, es indiscutible la necesidad de poner en funcionamiento la utilización correcta y responsable de los antimicrobianos y así prevenir la extensión de cepas multidrogorresistentes, debido a que el patrón de multi-resistencia representa una dificultad terapéutica; mayor mortalidad, duración de la estancia hospitalaria y coste económico.

Los beneficiados directamente con los resultados de este trabajo serán los pacientes que presenten este tipo de infecciones que se verá reflejado en su menor día de estancia hospitalaria relacionada a complicaciones infecciosas.

## **5. HIPÓTESIS**

De acuerdo a las características de este estudio no se considero necesario plantear una hipotesis.

## 6. OBJETIVOS

### 6.1 OBJETIVO GENERAL

Especificar el uso de antimicrobianos y los factores de riesgo que se presenta en pacientes Oncohematológicos con infecciones de piel y tejidos por cepas de *Escherichia coli* (BLEE +) en el periodo de Enero del 2010 a Diciembre del 2017 en el HNP.

### 6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Precisar los pacientes oncohematológicos con infecciones de piel y tejidos, por cepas de *E. coli* BLEE + en el HNP.
2. Especificar los sitios anatómicos de aislamiento de las cepas de *E. coli* BLEE + de los pacientes oncohematológicos pediátricos con infección de piel y tejidos.
3. Especificar los tratamientos antimicrobianos empíricos a los que se sometieron los pacientes oncohematológicos antes y después a la recuperación de cepas de *E. coli* BLEE +, recuperadas de piel y tejidos infectados en el HNP.
4. Delimitar la estancia hospitalaria promedio hasta el momento del aislamiento de una cepa *E. coli* BLEE positiva de los pacientes oncohematológicos en el HNP.
5. Especificar el perfil de resistencia y sensibilidad de las cepas de *E. coli* BLEE positivo recuperadas de muestras clínicas en piel y tejidos.

## 7. MATERIAL Y METODOS

### 7.1 TIPO DE ESTUDIO

No experimental: participación del investigador en el estudio

Observacional: por el objeto de estudio

Descriptivo: Por la intervención

Transversal: Medición del evento en el tiempo

Retrospectivo: Momento de la medición del evento, direccionalidad

Retrolectivo: Momento de la recolección de la información

Unidireccional: Por la dirección del análisis

Unicéntrico: Por la ubicación de la población de estudio o sede

De revisión: Por la asignación de la maniobra

Homodémico: Por el tipo de población

### 7.2 GRUPOS DE ESTUDIO

**Universo:** Pacientes Oncohematológicos atendidos en el Hospital para el Niño Poblano.

**Población elegible:** Pacientes con historia de hospitalización durante enero de 2010 a diciembre del 2017.

**Grupo de estudio:** Pacientes con reporte de infección por cepas de *E. coli*. BLEE + en infecciones de piel y tejidos blandos.

### 7.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA

No probabilística a conformidad.

#### **7.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- I. Se incluyó expediente electrónico de pacientes de genero masculino o femenino.
- II. Se incluyó expediente electrónico de pacientes pediátricos del servicio de Oncohematología de 0-17 años.
- III. Expediente electrónico de pacientes con aislamientos positivos de *E. coli* BLEE + en piel y tejidos.
- IV. Se incluyeron todos los expedientes electrónicos de pacientes infectados con *E. coli* en piel y tejidos, durante el periodo 2010 al 2017 del servicio de oncohematología.

#### **7.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Se excluyó pacientes con expediente incompleto.

#### **7.6 MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.**

La recolección de datos de los pacientes se obtuvo a partir de expediente electrónico, que cumplieron estrictamente los criterios de selección. Mediante la hoja de recolección de datos se anotó la información de las variables de estudio.

## 7.7 CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Numero de asignacion del paciente	
Numero de expediente:	Genero:
Edad:	Lugar de residencia:
Fecha de ingreso:	Fecha de egreso o defunción:
Días de estancia hospitalaria hasta el aislamiento:	Fecha de aislamiento del germen:
Cama:	Antecedente de hospitalizacion previa:
Diagnóstico:	
Fase de la quimioterapia en el momento del aislamiento	
Tratamiento antibiotico previo al aislamiento:	
Muestra biológica	Aislamiento (germen):
Factor de riesgo identificado:	
Sensibilidad:	
Resistencia:	

## 7.8 DEFINICIÓN DE VARIABLE Y ESCALA DE MEDICIÓN.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	MEDICIÓN
<b>EDAD</b>	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Días transcurrido a partir del nacimiento, medido en años cumplidos.	Cuantitativa continua	Años cumplidos
<b>GÉNERO</b>	caracteres determinados genéticamente, cuya estructura diferencian a los individuos en masculino y femenino.	Femenino: adj. e mujeres Masculino: adj. hombres.	Cualitativa nominal	1=Femenino 2=Masculino
<b>CASOS</b>	Pacientes oncológicos en los que se aisló <i>E. coli</i> BLEE+	Positivo. Cultivo de secreción de piel y tejidos con crecimiento de <i>E. coli</i> BLEE+ Negativo. Cultivo sin aislamiento de <i>E. coli</i> BLEE +.	Cualitativa nominal	1=Positivo 2=Negativo
<b>ESTANCIA HOSPITALARIA</b>	Días de estancia en las instalaciones de un hospital	Tiempo que dura un paciente hospitalizado hasta el momento de recuperación de una cepa productora de BLEE.	Cuantitativa continua	Días
<b>ESQUEMA ANTIMICROBIA NO</b>	Medicamentos utilizados para el tratamiento de infecciones	Antibióticos	Cualitativa nominal	1. Cefalosporinas de 3ra generación 2. Carbapenémicos 3. Aminoglucósidos 4. Quinolonas
<b>FASE DE LA QUIMIOTERAPIA EN EL MOMENTO DE LA INFECCIÓN.</b>	Tratamiento químico que destruye las células ya sean buenas o malas con el fin de atacar a las células o tumores cancerosos, el cual se divide en fases	Tratamiento químico para el cáncer en fases.	Cualitativa nominal	1. Ventana esteroidea 7 días 2. Inducción a la remisión 28-33 días 3. Consolidación a. Riesgo habitual 4-5 mese (4 intermedio) b. Alto Riesgo 7-8 meses (6 intermedio) 4. Re inducción a la remisión 5. Mantenimiento

<b>SITIO ANATÓMICO</b>	Referencia anatómica, puntos esqueléticos identificables que están cerca de la superficie corporal.	Ubicación exacta del lugar de medición.	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Piel</li> <li>2. Extremidades</li> <li>3. Hueso</li> <li>4. Vulva</li> <li>5. Abdomen</li> <li>6. Cadera</li> <li>7. Tumoración</li> <li>8. Ingle</li> </ol>
<b>ABORDAJE INVASIVO</b>	Procedimiento que involucra la introducción de un cuerpo extraño al cuerpo humano	Procedimiento invasivo	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Catéter (CVC, puerto)</li> <li>2. Cirugías</li> </ol>
<b>MUESTRA BIOLÓGICA</b>	Cantidad limitada de una sustancia o material utilizada para representar y estudiar las propiedades del material en cuestión	Sustancia o material utilizado	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Secreción de vesícula de piel</li> <li>2. Absceso: vulva, pared abdominal</li> <li>3. Secreción (abdominal, de fistula, de herida quirúrgica)</li> <li>4. Biopsia de hueso</li> </ol>
<b>TIPO DE CÁNCER-TUMOR</b>	Tumor maligno que tiende a invadir y destruir los tejidos orgánicos circundantes	Tejido de una parte del organismo	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Leucemia</li> <li>2. Tumores de SNC</li> <li>3. Neuroblastoma</li> <li>4. Tumor de Wilms</li> <li>5. Tumores óseos</li> </ol>
<b>FACTORES DE RIESGO</b>	Toda circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de una persona de contraer una enfermedad o cualquier otro problema de salud.	Asociados a la atención de la salud Predictivos para el aislamiento Para infecciones adquiridas en la comunidad	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fase de la enfermedad + tratamiento quimioterápico empleado</li> <li>2. Uso de antimicrobianos previo al aislamiento y posterior al aislamiento de cepas <i>E. coli BLEE</i> positivo</li> <li>3. Hospitalizaciones previas al aislamiento de cepas <i>E. coli BLEE</i> +</li> </ol>
<b>FIEBRE</b>	Aumento de la temperatura del cuerpo	Única determinación superior a 38.3 grados o una temperatura mantenida de 38 grados durante más de una hora	Cuantitativa continua	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. &gt; 38 grado</li> <li>2. &lt; 38 grados</li> </ol>

<b>NEUTROPENIA</b>	Recuento de neutrófilos inferior a 1500/mm3	Descenso en el recuento de neutrófilos	Cuantitativa continua	1. Leve <1500 2. Moderada <1000 3. Severa <500 4. Profunda <100
--------------------	---	--	-----------------------	--

## 7.9 DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

1. Se examinó la base de datos de los reportes de cultivos de infecciones de piel y tejidos por cepas de *E. coli* productoras de B-lactamasa de espectro extendido (BLEE +).
2. Se examinó el expediente electrónico de los pacientes con reportes positivos de aislamiento de BLEE +, en infecciones de piel y tejidos.
3. Se recogió la información de las siguientes variables en la cedula de recolección de datos (Numero de asignacion del paciente, nuemro de expediente, genero, edad, lugar de residencia, fecha de ingreso, fecha de egreso o defunción, días de estancia hospitalaria hasta el momento del aislamiento de la cepa *E. coli* BLEE+, fecha de aislamiento, cama, antecedente de hospitalizacion previas, diagnostico oncológico de base, fase de la quimioterapia en el momento del aislamiento, tratamiento antimicrobiano previo al aislamiento, muestra biológica, cepa aislada de *E. coli* BLEE + con patrón de resistencia-sensibilidad a los antimicrobianos y factores de riesgo identificados).
4. Se efectuó el análisis de los datos obtenidos.

## 7.10 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	Agosto a Diciembre 2016	Diciembre 2016 a Julio 2017	Julio a Diciembre 2017	Diciembre 2017 A Julio 2018	Julio a Noviembre 2018	Noviembre 2018 a Febrero 2019	Enero A Febrero 2019	Marzo 2019
Autorización del tema	X							
Revisión bibliográfica	X							
Elaboración del protocolo		X						
Revisión de expedientes electrónicos.			X					
Revisión de base de datos de microbiología				X				
Recolección de datos					X	X		
Captura de datos					X	X		
Análisis de datos						x	x	
Redacción de reporte final							x	x

## **7.11 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables cuantitativas se presentan mediante estadística descriptiva.

Se tomó la base de datos de Excel para tabular los datos, de esta manera se pudo pasar la información al programa de estadística **SPSS versión 22**, se realiza el análisis descriptivo, por frecuencia y por proporciones. Se aplicaron las medidas de tendencia central (media, moda, mediana) así como la de dispersión (rango, varianza y desviación estándar).

## **7.12 ESTRATEGIA DE TRABAJO**

Se expuso el protocolo al Comité de Investigación del Hospital para el Niño Poblano para su autorización y registro.

La información se obtuvo a través de la revisión de los expedientes electrónico y a través de la revisión de la base de datos de los reportes de cultivos de secreciones de piel y tejidos en los que se aisló *E. coli* BLEE +, y patrón de susceptibilidad del Hospital del Niño Poblano.

## 8. RESULTADOS

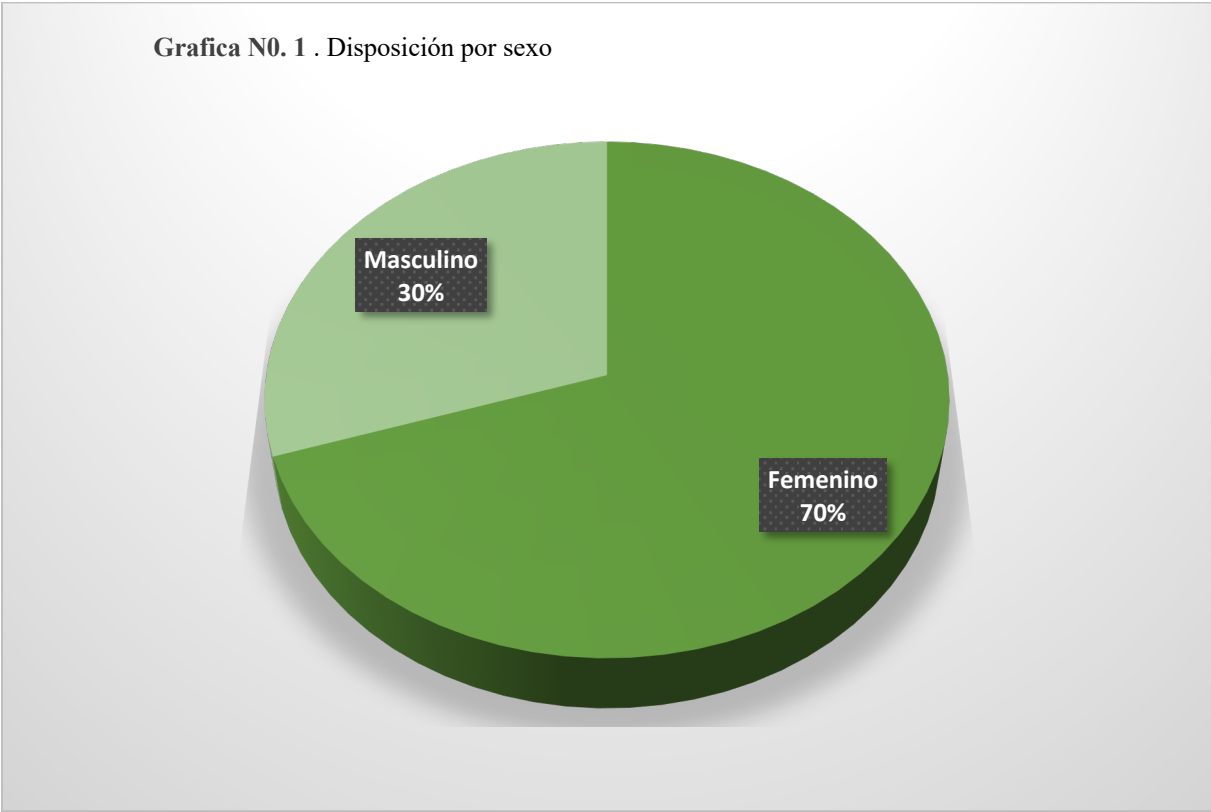
Para la realización del estudio “Uso de antimicrobianos y factores de riesgo en pacientes Onco-hematológicos con infecciones de piel y tejidos por cepas de *Escherichia coli* productoras de B-lactamásas de espectro extendido (BLEE +) en el periodo comprendido de Enero 2010 a Diciembre 2017 en el HNP”. Se revisaron expedientes electrónicos y base de datos del servicio de microbiología del HNP, obteniendo una muestra de 20 pacientes, este grupo de pacientes fue dividido por grupo de **edad** para su análisis. A continuación, se muestran los resultados obtenidos en **Tabla N0. 1.**

Tabla N0. 1.- Disposición por edad

<b>Edad</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>RN (&lt;28 DIAS)</b>	0	0
<b>Lactante menor (&lt; 1 a)</b>	0	0
<b>Lactante mayor ( 1-4 a)</b>	5	25
<b>Escolar ( 5-9 a)</b>	7	35
<b>Adolescente (10-19 a)</b>	8	40

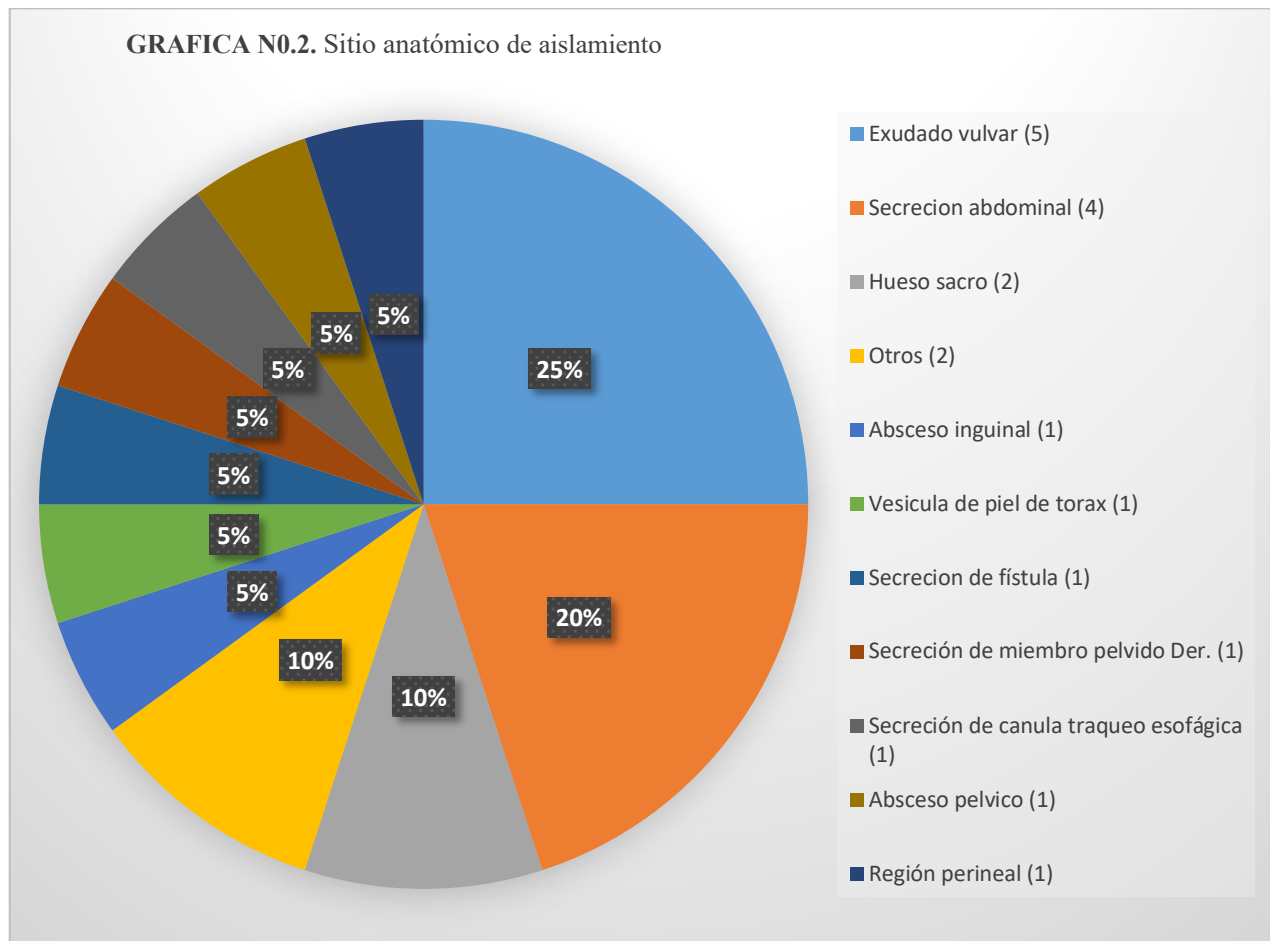
Por edad se observa un predominio en adolescentes en un 40%, no encontrando reporte de pacientes Onco-hematológicos con infecciones de piel y tejidos por cepa de *E. coli* BLEE+ en menores de 1 año de edad.

El grupo de pacientes fue dividido por **sexo** para su análisis. A continuación, se muestran los resultados obtenidos **Grafica N0. 1**



Respecto al sexo la proporción mayor pertenece al sexo femenino en un 70%.

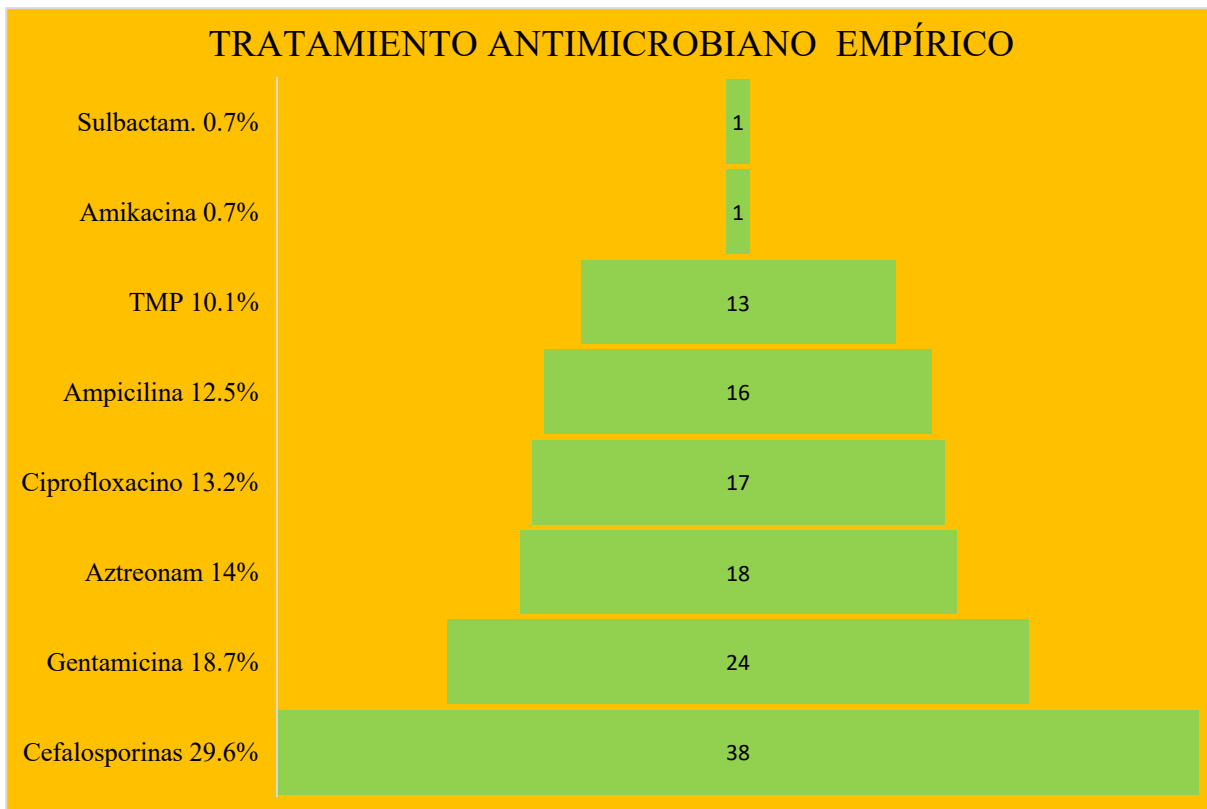
En el grupo de pacientes se estudió **sitio anatómico** de aislamiento de la cepa *E.coli* BLEE + para su análisis. A continuación, se muestran los resultados obtenidos en **Grafica N0. 2**.



Al analizar los sitios de aislamiento de estos microorganismos se encuentra con mayor frecuencia en exudado vulvar en un total de 5 (25%).

En el grupo de pacientes se recabó el **tratamiento antimicrobiano** empírico utilizado al ingreso de estos pacientes, que posteriormente fueron diagnosticados con infección por la cepa de *E.coli* BLEE+. Seguidamente, se muestran los resultados obtenidos **GRAFICA N0. 3**.

**GRAFICA N0. 3.** Tratamiento antimicrobiano empírico.



TMP: Trimetoprim-sulfametoxazol

Al analizar esquemas antimicrobianos de los pacientes Onco-hematológicos ingresados a nuestra unidad hospitalaria y que resultaron positivos a infecciones de piel y tejido por la cepa antes mencionada, encontramos una frecuencia mayor en el uso de cefalosporinas de tercera y cuarta generación en los **tratamientos empíricos iniciales** (ceftriaxona, cefepime, cefotaxima, ceftazidima) en un 29.6% . Siguiendo en frecuencia aminoglicosido 19.4 %.

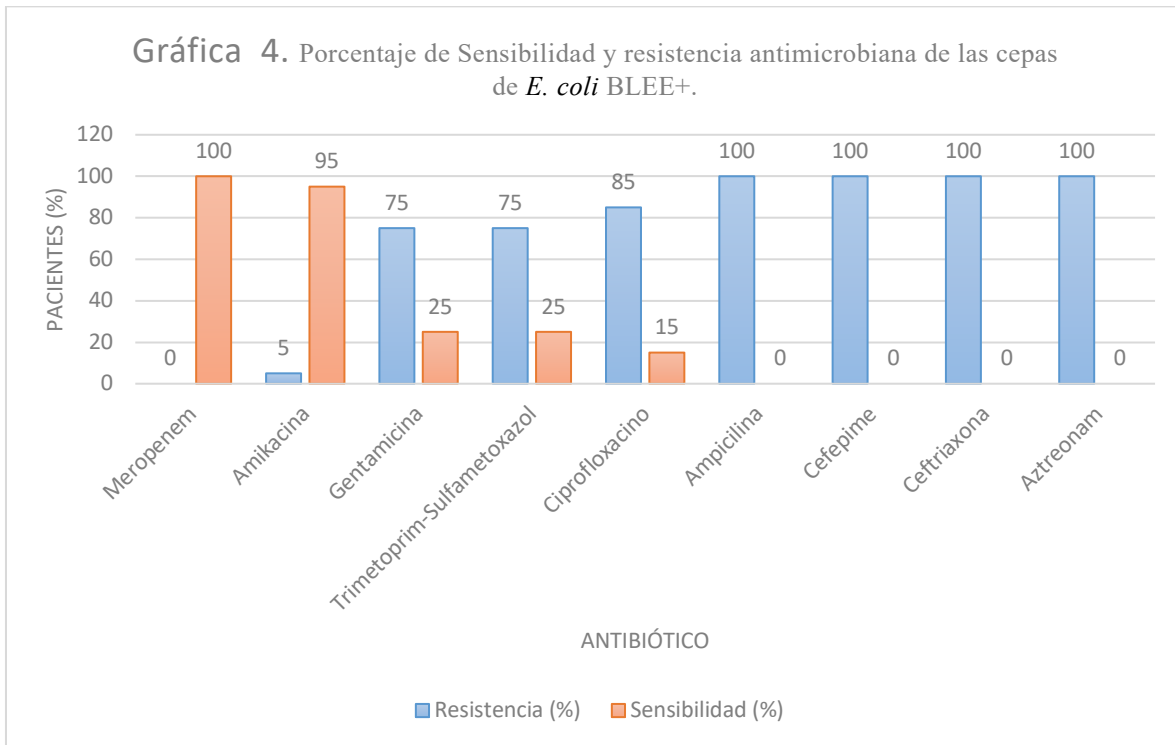
En el grupo de pacientes se cuantificaron los días totales de estancia hospitalaria. Seguidamente, se muestran los resultados obtenidos en **Tabla N0. 2.**

**Tabla N0. 2.** Días totales de estancia hospitalaria.

Paciente	NO. de días de hospitalización
1	48
2	46
3	4
4	36
5	87
6	62
7	19
8	29
9	93
10	10
11	43
12	43
13	71
14	24
15	25
16	26
17	5
18	10
19	15
20	75

Al analizar los días totales de estancia hospitalaria de los pacientes Onco-hematologicos ingresados a nuestra unidad hospitalaria y que durante su estancia resultaron positivos a infecciones de piel y tejido por la cepa antes mencionada, encontramos una **Mediana** de 32.5; una **Media** de 38.5 y una **Moda** de 43.1, con dispersión aritmética, **Rango** 89, con **Varianza** 735 con **Desviación estándar** 27.11. Observando que sus días de estancia hospitalaria se prolongaban a mas de 30 días.

En el grupo de pacientes se analizó la **sensibilidad y resistencia antimicrobiana** encontrada en las cepas recuperadas. Seguidamente, se muestran los resultados obtenidos en **Grafico N0. 4**.



Se analizó sensibilidad antimicrobiana reportada por el servicio de microbiología para las cepas que fueron aisladas antes mencionadas, encontrando sensibilidad del 100% a Carbapenémicos siguiendo en frecuencia los aminoglucósidos (amikacina) en un 95%. Con resistencia del 100% a: penicilinas, cefalosporinas de 2 y 3 generación, monobactámicos.

En el grupo de pacientes se analizó los días de estancia hospitalaria previo al momento del aislamiento de las cepas de *E. coli* BLEE +. Seguidamente, se muestran los resultados obtenidos en la **Tabla N0. 3.**

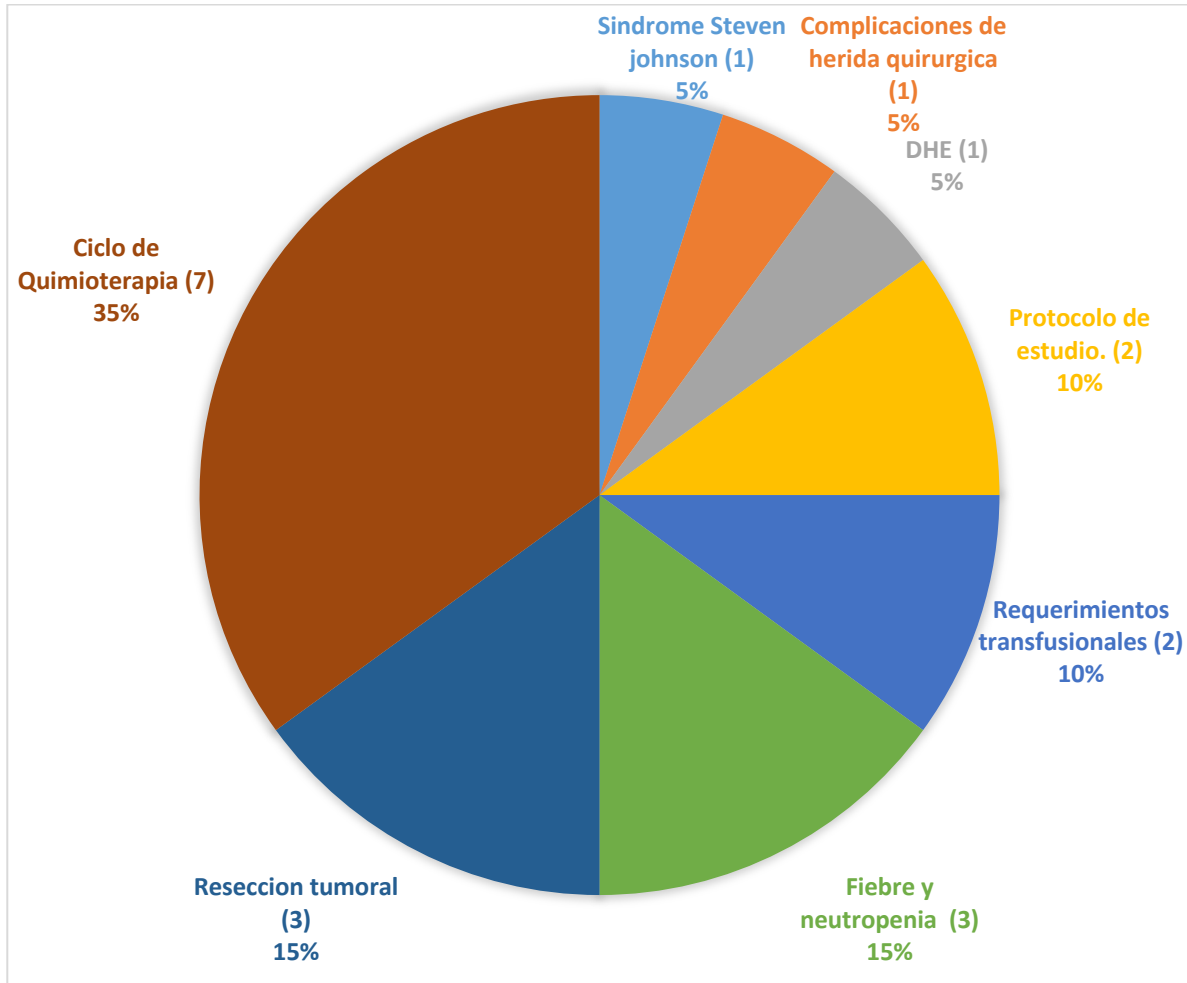
**Tabla N0. 3.-** Días de EIH hasta el aislamiento de la cepa *E. coli* BLEE +.

Paciente	Días EIH hasta el aislamiento
1	1
2	2
3	14
4	4
5	28
6	48
7	6
8	2
9	1
10	6
11	externo
12	28
13	41
14	17
15	8
16	8
17	externo
18	34
19	6
20	21

Se analizan los días de estancia previa al aislamiento de la cepa antes mencionada, se encontró una **Mediana** de 8, **Media** de 15.27, **Moda** de 6. Se realiza dispersión aritmética con un **Rango** de 47, **Desviación estándar** de 14.56.

Del grupo de pacientes se identificó los motivos de ingreso hospitalario al HNP. A continuación, se muestran los resultados obtenidos en el **Grafico N0. 5**.

**Grafico N0. 6.** Motivo de ingreso hospitalario.



DHE: Desequilibrio hidroelectrolítico

Se identifica que el motivo de ingreso hospitalario de los pacientes en un 35% debido a ciclo de quimioterapia, parte del tratamiento de patología de base, siguiendole en frecuencia con un 15% algun plan quirúrgico (reseccion tumoral) y en un 15% alteraciones secundarias al tratamiento como lo es la fiebre y neutropenia.

Con respecto al diagnóstico, la fase de quimioterapia en la que se encontraban los pacientes, así como su fecha diagnóstica de patología oncológica se muestran en la Tabla N0. 5.

Tabla N0. 5. **Diagnósticos, fase de la quimioterapia y fecha de diagnóstico oncológico** de los pacientes.

<b>DIAGNÓSTICO</b>	<b>FASE QUIMIOTERAPIA</b>	<b>FECHA DIAGNOSTICA</b>
SARCOMA DE EWING PARAVERTEBRAL T10 A L1	1 CURSO QT	10.02.2010
LAM POR FAB BIFENOTIPICA	REMISION MES 6 CONSOLIDACION	8.08.2011
TUMOR DE WILMS RIÑON IZQUIERDO	3 CICLO DE QUIMIOTERAPIA	JUNIO.2010
RABDIOMIOSARCOMA EMBRIONARIO GENITOURINARIO (VEJIGA PROSTATA)	RADIOTERAPIA LOCOREGIONAL 50 GY + QUIMIOTERAPIA	12.07.2011
NEFROBLASTOMA IZQ.	PROTOCOLO ONCOLOGICO	JUNIO.2010
OSTEOSARCOMA OSTEOLASTICO DE TERCIO DISTAL FEMUR DERECHO	QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE 2 CURSO	4.12.2013
EPENDIMOMA ANAPLASICO DE FOSA POSTERIOR	5 CURSO ICE. (IFOSFAMIDA, CISPLATINO, ETOPOSIDO)	26.12.2013
RABDOMIOSARCOMA ALVEOLAR PRIMARIO DE COLUMNA TORACICA T4	PROTOCOLO DE ESTUDIO	1.12.2014
TUMOR RABDOIDE EXTRARENAL DE REGION SACRO COCCIGEA	QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE	21.09.2015
LAL L1 PRE B TEMPRANA DE RIESGO ALTO POR EDAD	ETAPA DE CONSOLIDACION MCA DIA 22 (METROTEXATE, CITARABINA, MERCAPTOPURINA).	17.04.15
TUMOR RABDOIDE EXTRA RENAL DE REGION SACRO COCCIGEA	QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE + 3 CICLOS DE RADIOTERAPIA/30	21.09.2015
TUMOR RABDOIDE EXTRA RENAL DE REGION SACRO COCCIGEA	QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE + 3 CICLOS DE RADIOTERAPIA/30	21.09.2015
LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCITICA 2A	INDUCCION A LA REMISION RECAIDA	7.11.15
LAL PRE B AR POR CARIOTIPO COMPLEJO	CONSOLIDACION DE ELEMNTOS	17.05.16
LAM M4 DE AR POR CITOGENETICA 46 XX(16)	REMISION HEMATOLOGICA MES 4 FASE DE INTENSIFICACION	11.01.2016
LAM M4 DE AR POR CITOGENETICA 46 XX(16)	REMISION HEMATOLOGICA MES 4 FASE DE INTENSIFICACION	11.01.2016
LEUCEMIA AGUDA BIFENOTIPICA	PROTOCOLO NACIONAL LEUSEMIA MIELOIDE AGUDA RECIBIO 2 CURSOS DE INDUCCION	14.09.2017
LAL PRE B TEMPRANA DE AR CON GEN MLL +	REMISION HEMATOLOGICA MES 28 REINDUCCION DIA 16 Y 22	19.052014
LAL CEL. T ATR POR INMUNOFENOTIPO, CT	PROTOCOLO BFM (B: BERLIN F:FRANKFURT M. MUSTER) 95 FASE DE CONSOLIDACION HALTO RIESGO	18.07.2017
HEPATOBLASTOMA PRETEXT ESTADIO IV METASTASICO A PULMON	NEOADYUVANCIA SIN BIOPSIA POR IRRESECABILIDAD PROTOCOLO SIOPEL 1	28.06.2017

Los pacientes se encontraban en múltiples fases del tratamiento.

## 1. DISCUSIÓN

El cáncer en los niños tiene mayor impacto en pediatría en los últimos años; 2ª causa de muerte en la infancia en mayores de un año, afectando estadísticamente en mayor número a niños que niñas [3, 4, 10].

Entre los factores de riesgo identificados encontramos: días de estancia hospitalaria previo al aislamiento de una cepa de *E. coli* BLEE+ (a mayor días de estancia hospitalaria mayor aislamiento de cepas *E. coli* BLEE+ ), uso de antimicrobianos empíricos sin germen aislado, uso de quimioterapias altamente aplaciantes, ingresos por depresión en su sistema inmunológico (fiebre y neutropenia); incrementando el riesgo de infecciones causadas por cepas de Enterobacterias; asociándose con estancias hospitalarias más largas, incrementando mayor gasto sanitario [2, 13].

La primera medida para controlar la infección es pensar en su existencia, conocer los factores de riesgo que condicionen la adquisición de infecciones y su prevención oportuna. El inicio de su tratamiento empírico adecuado, escrutinio adecuado de pacientes que requieren uso antimicrobiano es un factor específico de valor predictivo [1, 7, 23].

En la literatura se comenta que en la etapa escolar el predominio de cáncer es 2:1 hombre mujeres igualándose en la adolescencia 1:1; en el grupo de estudio predominó la etapa adolescente con predominio del sexo femenino en un 70% [3, 4].

Se identificó que todos los pacientes Onco-hematológicos (mayores de 1 año con predominio en adolescentes en un 40%) se encontraban en diferentes estadios del tratamiento de la enfermedad, ingresando para: Ciclo de quimioterapia en un 35%, resección tumoral en un 15%, complicaciones del tratamiento y patología de base (fiebre y neutropenia 15%, requerimientos transfusionales 10%, desequilibrios hidroelectrolíticos en un 5%, infecciones de herida quirúrgica en 1%), pacientes que ingresaban sin diagnóstico a protocolo de estudio en un 10%. El grupo de pacientes estudiados,

durante su estancia presentaban depleción del sistema inmune por patología de base o por tratamiento quimioterapico altamente aplasante (ejemplo: si ingresaban a ciclo de quimioterapia altamente aplasante, pacientes que ya presentaban depleción de su sistema inmune, ingresando con fiebre y neutropenia de foco a identificar), con múltiples procedimientos quirúrgicos con infección de herida quirúrgica, pacientes en protocolo de estudio con sistema inmune aplasiado (con pancitopenia o con síndromes infiltrativos), lo cual los predisponen a infecciones y medicados con antimicrobianos de amplio espectro, sin apego, con múltiples esquemas antimicrobianos utilizados durante su estancia, sin germen aislados; constituyendo al origen causal de morbimortalidad en pacientes oncologicos [20, 23].

Con respecto a los factores de riesgo identificados en la literatura y encontrados en el grupo de estudiado detectamos: infecciones de herida quirúrgica, el uso de antimicrobianos empíricos de amplio espectro como son cefalosporina de 3 y 4 generación, aminoglucósidos, quinolonas, monobactámicos. Siendo del grupo de los betalactámicos, el principal grupo de antibióticos utilizados para el tratamiento de las infecciones, en este tipo de pacientes. Las bacterias en su evolucion han desarrollado una amplia variedad de mecanismos de resistencia, para oponerse al efecto de los antimicrobianos [24, 25, 26]. Dentro de los factores que predisponen el desarrolllo de microorganismos multidrogorresistentes destaca el uso desmedido de antibioticos, primeramente cefalosporinas de 3<sup>a</sup> y 4<sup>a</sup> generación, la duración y el espectro utilizado [1, 3].

En el estudio se logró observar; que a mayor días de estancia hospitalaria previo al aislamiento de la cepa de *E. coli* BLEE+, mayor uso de antimicrobiano empírico de amplio espectro, al momento del aislamiento de la bacteria, la estancia hospitalaria se prolongó a más de 30 días con una media de 38.5; como lo encontrado en la literatura.

La identificación del agente patógeno es fundamental para precisar un tratamiento y adquirir respuestas al tratamiento establecido, las infecciones provocadas por *E. coli* y *K. pneumoniae*

productoras de BLEE están asociadas a estancias hospitalarias más largas y con esto a mayor gasto sanitario [16, 17, 22, 25].

Con respecto al perfil fenotípico de las cepas de *E. coli* BLEE+, recuperadas de estos pacientes, presentan el perfil que reporta la literatura, ya que presentaron resistencia en el 100% a ampicilina, cefalosporinas de 3 y 4 generación y monobactámicos [1, 3, 3, 24, 46].

La predisposición de microorganismos multirresistencia es muy frecuente, la presencia de una cepa de *E. coli* BLEE + se asocia con más frecuencia a un tratamiento inicial excesivo, debido a que el tratamiento empírico generalmente es con cefalosporina de tercera generación para infecciones de piel y tejidos, su perfil fenotípico de resistencia es la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación, traduciéndose en alto índice en resistencia e incremento de la mortalidad.

Las infecciones de piel y tejidos blandos por cepas de *E. coli* BLEE+ contribuyeron la comorbilidad de los pacientes Oncohematológicos, con un tiempo de estancia hospitalaria en promedio mayor a 30 días post aislamiento.

## 2. CONCLUSIÓN

Las infecciones de piel y tejidos por cepas de *E. coli* productoras de B-lactamasa de espectro extendido (BLEE+), en pacientes Onco-hematológicos estudiados fue predominantemente mayor en los adolescentes y en el sexo femenino.

El sitios anatómicos de mayor aislamiento: exudados vulvares 27% (5), secreción abdominal 16% (3), absceso inguinal 11% (2).

En el hospital para el niño poblano el tratamiento antimicrobiano empírico más usado en los pacientes estudiados fue cefalosporinas de 3 y 4 generación.

Las cepas de *E. coli* BLEE+, presentaron una resistencia en el 100% a ampicilina, cefalosporinas de 3 y 4 generación y monobactámicos; sensibilidad del 100% a carbapenémicos y del 95% a aminoglucósido (amikacina), por lo que en pacientes con infecciones por estas bacterias las cefalosporinas de 3 y 4 generación no son una opción terapéutica.

Por recomendaciones actuales por guías de práctica clínica e Institutos como el Hospital Infantil de México se recomienda manejo con Cefalosporina y aminoglucósido como tratamiento empírico ante fiebre y neutropenia sin germen aislado; solo ante germen aislado con resistencia a antimicrobianos previos y sensibilidad a Carbapenémicos usarlo.

### **3. LOGÍSTICA**

#### **11.1 RECURSOS HUMANOS**

- Asesor metodológico: **M.C. Froylán Eduardo Hernandez Lara González**
- Asesor experto: **Genoveva Rodríguez Coello**
- Asesor experto: **M.C. Zita Gutiérrez Cázarez**
- Tesista: **Yaratzé Jarquín Sánchez R3 de Pediatría**

#### **11.2 RECURSOS MATERIALES**

- Computadora
- Hojas blancas
- Impresora
- Internet
- Bolígrafo
- USB (Universal serial bus)
- Expedientes clínicos

#### **11.3 FINANCIAMIENTO**

En caso de necesitar financiamiento, éste será a cargo de los investigadores.

## 12. ASPECTOS ÉTICOS

Basado en las siguientes normativas se salvaguardaron los Principios Éticos pertinentes para la conducción del estudio:

- Ley General de Salud en Materia de investigación para la Salud.
- Los principios básicos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.
- Informa Belmont.
- Buenas Prácticas Clínicas.
- Decreto de la Comisión de Bioética (CNB).
- Principios Éticos aplicados a la Epidemiología. Pautas internacionales para la evaluación ética de los estudios epidemiológicos. CIOMS.
- Guía nacional para la integración y funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación.

Se conservó la identificación de los participantes sólo para la investigación, los datos obtenidos fueron confidenciales.

Debido a que se trata de un estudio retrospectivo sin riesgo para los pacientes pediátricos del servicio de Oncohematología, no se requiere consentimiento informado, sin embargo, se mantendrá la confidencialidad de la identidad de los pacientes según las normas de la ley de protección de datos de carácter personal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Delgado M, Sojo J, Pascual A, Rodríguez J. Clinical management of infections caused by multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Ther Adv Infect Dis* [Internet]. 2013 [Consultado el 10 de marzo de 2018]; Apr;1(2):49-69. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc4040721/>.
2. Alan C, Paulus S. Beta-lactamases in Enterobacteriaceae infections in children. *J Infect* [Internet]. 2016 [Consultado el 18 de marzo de 2018]; Mar;(0):41-49. Disponible en: <https://www.journalofinfection.com/action/showCitFormats?pii=S0163-4453%2816%2930048-2&doi=10.1016%2Fj.jinf.2016.04.021/>.
3. Somily A, Habibib H, Absar M, Arshad M, Manneh K, Subaie S. ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* at a tertiary care hospital in Saudi Arabia. *J Infect Dev Ctries* [Internet]. 2014 [Consultado el 30 de marzo de 2018]; Mar;(9):1129-1136. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25212077/>.
4. Doi Y, Park S, Rivera I, Adams M, Hingwe A, Sordillo M, Lewis S 2nd, Howard J, Johnson E, Polsky B, Jorgensen H, Richter S, Shutt A, Paterson L. Community-associated extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* infection in the United States. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2013 [Consultado el 30 de marzo de 2018]; Mar;56(5):641-648. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3563390/>.
5. Rottier W, Ammerlaan H, Bonten M. Effects of confounders and intermediates on the association of bacteraemia caused by extended-spectrum B-lactamase-producing Enterobacteriaceae and patient outcome: A meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2012 [Consultado el 31 de marzo del 2018]. Mar;67(0):1311-1320. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22396430/>.

6. Chong Y, Shimoda S, Yakushiji H, Ito Y, Miyamoto T, Kamimura T. Community spread of extended- Spectrum B-lactamase-producing. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis*: A long-term study in Japan. *J Med Microbiol* [Internet]. 2013 [Consultado el 1 de abril de 2018]; Abr;62(0):038-1043. Disponible en: <https://jmm.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.059279-0#tab2/>.
7. Nakamura T, Komatsu M, Yamasaki K, Fukuda S, Miyamoto Y, Higuchi T. Epidemiology of *Escherichia coli*, *Klebsiella Species*, and *Proteus mirabilis* Strains Producing Extended-Spectrum B-Lactamases from Clinical Samples in the Kinki Region of Japan. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2012 [Consultado el 1 de abril de 2018]; Abr;137(4):620-6. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajcp/article/137/4/620/1761063/>.
8. Chong Y, Yakushiji H, Ito Y, Kamimumura T. Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum B-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a long-term study from Japan. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2011 [Consultado el 2 de abril de 2018]; Abr;30(0):83-87. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10096-010-1057-1/>.
9. Bush K, Fisher J. Epidemiological Expansion, Structural Studies and Clinical Challenges of New B-Lactamases from Gram-Negative Bacteria. *Annu. Rev. Microbiol* [Internet]. 2011 [Consultado el 2 de abril de 2018]; 65:455-478. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21740228/>.
10. Drawz M, Bonomo A. Three decades of beta-lactamase inhibitors. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2010 [Consultado el 2 de abril de 2018]; Jan2; 3(1):160-201. Disponible en: . <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2806661/citedby/?tool=pubmed/>.

11. Paterson D, Bonomo R. Extended-Spectrum B-Lactamases: a Clinical Update. *Clinical Microbiol Rev* [Internet]. 2005 [Consultado el 2 de abril de 2018]; Oct;18(4):657-686. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1265908/>.
12. Baño J, Navarro M. Extended-spectrum B-lactamases in ambulatory care: a Clinical perspective. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2008 [Consultado el 3 de abril de 2018]; Jan; 14(1):104-110. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC18154533/citedby/?tool=pubmed/>.
13. Pacheco M, Madero L. Oncología pediátrica. *PSIC* [Internet]. 1 de enero de 2003 [citado 30 de julio de 2019]; Jul;0(1):107-116. Disponible en: <https://revistas.ucm.es/index.php/PSIC/article/view/PSIC0303110107A/>.
14. Bush K, Jacoby G. Update Functional Classification of B-Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2010 [Consultado el 2 de abril de 2018]; Mar;54(3):969-976. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2825993/>.
15. Ramphal R, Ambrose P. Extended-spectrum B-Lactamases and Clinical Outcomes: Current Data. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2006 [Consultado el 2 de abril de 2018]; Apr;42(4):164-172. Disponible en: [https://academic.oup.com/cid/article/42/Supplement\\_4/S164/324664/](https://academic.oup.com/cid/article/42/Supplement_4/S164/324664/).
16. Yamasaki K, Komatsu M, Abe N, Fukuda S, Miyamoto Y, Higuchi T. Laboratory Surveillance for prospective plasmid-mediated ampC b-Lactamases in the Kinki Region of Japan. *J. Clin. Microbiol* [Internet]. 2010 [Consultado el 3 de abril de 2018]; Sept;0:3267-3273. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2937711/>.
17. Jacoby G, Muños L. Mechanisms of Disease The new B-Lactamases. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 [Consultado el 3 de abril de 2018]; Jan;352(4):380-391. Disponible en: <https://miami.pure.elsevier.com/en/publications/mechanisms-of-disease-the-new-%CE%B2-lactamases/>.

18. Garau J. Beta.Lactamases: current situation and clinical importance. Intensive Care Med [Internet]. 1994 [Consultado el 3 de abril de 2018]; Jul;20(3):5-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7962990/>.
19. Regalado M. Infecciones en el paciente oncológico. Rev Esp Ped [Internet]. 2013 [Consultado el 3 de abril de 2018]; Abr;69(3):140-154. Disponible en: <https://medes.com/publication/82786/>.
20. Castañeda J, Anzures S, Hernández H. Infecciones nosocomiales en pacientes hemato-oncológicos en el Instituto Nacional de Pediatría. Acta Pediatr Mex [Internet]. 2007 [Consultado el 4 de abril de 2018]; 28(5):Abr;171-173. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=17752/>.
21. Gonzáles M, Sosa L, Rueda E. Abordaje del paciente pediátrico con neutropenia febril y enfermedad oncológica. Medicas UIS [Internet]. 2015 [Consultado el 4 de abril de 2018]; 28(3):353-362. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-03192015000300011&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-03192015000300011&lng=en). <http://dx.doi.org/10.18273/revmed.v28n3-2015010/>.
22. Garza E, Mendoza S, Llaca J, González G. Molecular characterization and antimicrobial susceptibility of extended-spectrum B-lactamase producing Enterobacteriaceae isolates at a tertiary care centre in Monterrey, México. J Med Microbiol [Internet]. 2011 [Consultado el 6 de abril de 2018]; Abr;60(0):84-90. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20930052/>.
23. Treviño M, Martínez L, Romero P, Varón C, Moldes L, García C, Regeiro B. Comparación entre las pruebas para la detección de betalactamasas de espectro extendido de los sistemas Vitek 2 y Phoenix. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2009 [Consultado el 6 de abril de 2018]; Abr;27(10):566-570. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista->

enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-comparacion-entre-las-pruebas-deteccion-S0213005X09002353/.

24. Ben R, Rodríguez J, Arslan H, Pitout J, Quentin C, Calvo E. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum B-Lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized Patients. Clin Infect Dis [Internet]. 2009 [Consultado el 6 de abril de 2018]; Sept;49(5):682-690. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/49/5/682/307483/>.
25. García A, García E, Hernández A, Ruiz J, Yagüe G, Herrero J. Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. Rev Esp Quimioter [Internet]. 2011 [Consultado el 2 de abril de 2018]; Abr;24(2): 57-66. Disponible en: <https://seq.es/seq/0214-3429/24/2/garcia.pdf/>.
26. Hideto T, Yuhki K, Hisanori N, Wakako K, Hiroaki O, Shunsuke K, Kentaro N, Hidetoshi T. Clinical efficacy of cycling empirical antibiotic therapy for febrile neutropenia in pediatric cancer patients: Journal of infection and Chemoterpy [Internet]. 2017 [Received 23 January 2017]; March;17(0):1-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2017.03.020>
27. Jennifer M, Marin S, Victoria C, Richard N, Matthew S, Karim K, Amy E, Daniel D, Hsiu y, Rajeshwari N, Eli P. Incidence of Extended-spectrum B-Lactamase (ESBL)- Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* Infections in the United States: A Systematic Literature Review. Infect Control Hosp Epidemiol [internet]. 2017 [Received March 13, 2017]; June;17(0):1-7. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/terms>. <https://doi.org/10.1017/ice.2017.156>.

28. Thomas S, Murray A, David R. The contribution of extended-spectrum B-lactamases to multidrug-resistenteant infectios in children. Co-pediatrics [internet]. 2015 [Received February 20, 2015]; February27(1):1-8. Disponible en: [www.com-pediatrics.com](http://www.com-pediatrics.com).