



RESUMEN

Introducción: *Escherichia coli* fecal resistente constituye un riesgo para la salud de niños con leucemia. El tracto gastrointestinal es fuente de bacterias que traslocan y producen septicemias.

Objetivo: Caracterizar las cepas de *Escherichia coli* fecal no patógena en niños con leucemia y determinar factores asociados: tipo de leucemia, neutropenia, tratamiento antibiótico, hospitalización, en SOLCA, Cuenca, 2011.

Metodología: Fue un estudio transversal, el universo comprendieron menores de 15 años con diagnóstico de leucemia; la información se obtuvo del sistema computarizado institucional. Se definió sensibilidad o resistencia mediante criterios CLSI. El Comité de Bioética de SOLCA aprobó el proyecto. Se utilizó el programa EPIDAT, estadística descriptiva, para significancia estadística: chi cuadrado, para asociación: razón de prevalencias con IC95%.

Resultados: Se estudiaron 55 cepas de *Escherichia coli* fecal, presentaron resistencia a Trimetoprim sulfametoxazol (50,9%), Amoxicilina- Ácido Clavulánico (30,9%), Ceftazidima (16,4%), Cefotaxima (16,4%), Ciprofloxacina (14,5), además cepas productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) (10,9%). La neutropenia se asoció a la presencia de cepas BLEE ($p=0,01$); el consumo de antibióticos a la presencia de cepas BLEE ($p=0,01$). La hospitalización previa en el último mes y los 6 meses anteriores a cepas BLEE ($p= 0,001$). Las cepas BLEE se asociaron a la resistencia a Ciprofloxacina.

Conclusiones: Existe *Escherichia coli* fecal resistente a Trimetoprim sulfametoxazol, amoxicilina- ácido clavulánico, Ceftazidima, cefotaxima, ciprofloxacina, con presencia de cepas BLEE. Son factores asociados la neutropenia, consumo de antibióticos, hospitalización.

PALABRAS CLAVES: PREVALENCIA, RESISTENCIA, *ESCHERICHIA COLI*, BETALACTAMASAS.



ABSTRACT

Introduction: *Escherichia coli* fecal resistant is a risk to leukemia children health's. The gut is a source germ's and generates septicemias.

Objective: Characterizer *Escherichia coli* fecal non pathogen from children with leukemia and determinate the associate factors like: type of leukemia, neutropenia, antibiotic treatment, hospital stays, in SOLCA, Cuenca, 2011

Methodology: It was a transversal study, the universe were the children under 15 years old with leukemia diagnoses, the information gets of the institutional system's. We establish sensibility or resistance with the CLSI guidelines. The bioethics committee approved this study. We used the EPIDAT program, descriptive statistics, square chi to statistic significance, prevalence reason's with 95% IC to association.

Results: We studied 55 isolates of *Escherichia coli* fecal, were resistant to Trimetoprim sulfametoxazol (50,9%), amoxicillin-clavulanate (30,9%), Ceftazidime (16,4%), Cefotaxime (16,4%), Ciprofloxacin (14,5), also Extended-Spectrum- β -Lactamases ESBL (10,9%). The neutropenia was associate to ESBL ($p=0,01$); the antibiotics intake was associate to ESBL ($p=0,01$). The hospital stay in the last month and six last months were associate to ESBL ($p=0,001$). The ESBL was associate to ciprofloxacin resistance.

Conclusion: There was *Escherichia coli* fecal resistant to Trimetoprim sulfametoxazol, amoxicillin-clavulanate, Ceftazidime, cefotaxime, ciprofloxacin, also ESBL. The neutropenia, antibiotics intake and hospital stay are associate factors.

KEYWORDS: PREVALENCE, RESISTANCE, *ESCHERICHIA COLI*, B-LACTAMASES



ÍNDICE

RESUMEN.....	1
ABSTRACT	2
1. INTRODUCCIÓN:	9
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
3. JUSTIFICACIÓN	14
4. MARCO TEÓRICO.....	15
4.1. MECANISMOS DE RESISTENCIA DE LAS BACTERIAS GRAMNEGATIVAS.....	15
4.2. LEUCEMIA INFANTIL.....	17
4.3. NEUTROPENIA FEBRIL	18
5. HIPÓTESIS	21
6. OBJETIVOS	22
6.1 GENERAL:.....	22
6.2 ESPECÍFICOS:.....	22
6.3. VARIABLES:	23
7. MÉTODOS Y TÉCNICAS	24
7.1. TIPO DE ESTUDIO:.....	24
7.2. UNIVERSO:	24
7.3. MUESTRA:.....	24
7.4. POBLACIÓN Y ÁREA DE ESTUDIO:.....	24
7.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	24
7.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	25
7.7. PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS.	25
7.8. NORMAS ÉTICAS	26
7.9. PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS.....	26
8. RESULTADOS	28
8.1. FASE DESCRIPTIVA.....	28
8.2 FASE ANALÍTICA:	36
9. DISCUSIÓN	42
9.1. PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN PACIENTES CON CÁNCER Y NEUTROPENIA	47



10. CONCLUSIONES.....	54
11. RECOMENDACIONES	55
12. BIBLIOGRAFÍA	57
13. ANEXOS.....	69



Yo, Eudoxia Georgina Muñoz Ortiz., reconozco y acepto el derecho de la Universidad de Cuenca, en base al Art. 5 literal c) de su Reglamento de Propiedad Intelectual, de publicar este trabajo por cualquier medio conocido o por conocer, al ser este requisito para la obtención del título de Especialista en Pediatría. El uso que la Universidad de Cuenca hiciere de este trabajo, no implicará afección alguna de mis derechos morales o patrimoniales como autora.

Yo, Eudoxia Georgina Muñoz Ortiz, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de la autora.



UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
POSGRADO DE PEDIATRÍA

**“CARACTERIZACIÓN DE ESCHERICHIA COLI FECAL NO
PATÓGENA Y FACTORES ASOCIADOS EN LEUCEMIA INFANTIL.
SOLCA. CUENCA. 2011”**

**TESIS PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

AUTORA: DRA. EUDOXIA GEORGINA MUÑOZ ORTIZ.

DIRECTORA: DRA. ELVIRA PALACIOS ESPINOZA.

ASESORES: DRA. LORENA ENCALADA TORRES.

DRA. DIANA IÑIGUEZ.

DR. PABLO MONSALVE.

CUENCA-ECUADOR

2011



DEDICATORIA

A aquellos corazones valientes y traviosos, soldados de la vida y de la esperanza, que con alegría, optimismo y coraje combaten a la inquieta enfermedad, Los NIÑOS de SOLCA.

A aquellos corazones valientes y traviosos, combatientes de la vida y del amor de almas pacientes y leales, Thamyra y Ana Cristina.

A aquellos mensajeros del amor y del trabajo, mi esposo, padres y familiares.



AGRADECIMIENTO

A las personas que conforman el Instituto del Cáncer SOLCA, por el apoyo brindado, sus experiencias compartidas; por su calidez y calidad en el tratamiento de la Leucemia de los Niños del Ecuador.

A las personas que apoyaron en este mi proyecto de investigación, Dra. Elvira Palacios, Dra. Lorena Encalada, Dra. Diana Iñiguez, Dr. Pablo Monsalve, Dr. William Bowie, Dr. Jorge Ugalde, por su incondicional y sublime conducción.

1. INTRODUCCIÓN:

La resistencia bacteriana constituye un problema de salud mundial, que amenaza la posibilidad del tratamiento de las enfermedades infecciosas. Es un fenómeno caracterizado por la refractariedad parcial o total de los microorganismos al efecto del antibiótico, por cambios puntuales en el DNA (mutación) o por la adquisición de ADN mediante plásmidos, trasposones, integrones; dado por la exposición de las bacterias a los antibióticos; una vez adquirida la resistencia, esta se transmite verticalmente a una célula hija u horizontalmente a otras bacterias.

La flora comensal del intestino es considerada el reservorio más importante de genes de resistencia a los antimicrobianos tanto en ambientes comunitarios como hospitalarios. Estos genes pueden transferirse de organismos comensales a patógenos, así como de un hospedero a otro. Como ejemplo, se ha confirmado la presencia de genes mediadores para la resistencia frente a las quinolonas en enterobacterias especialmente aquellos genes *qnr* and *aac* (6)-Ib-cr¹.

Bartoloni en el 2006 en Perú y Bolivia, encontró en niños asintomáticos resistencia de *Escherichia coli* fecal no patógena en el 96% de los casos frente a ampicilina; 94% a Trimetoprim/sulfametoxazol, y un 33% de resistencia a Ciprofloxacina². También se ha observado resistencia de *Escherichia coli* en pacientes con cáncer, Catarrala en España, reportó resistencia frente a Trimetoprim sulfametoxazol en el 70% de casos estudiados y Gentamicina 10%³.

El tracto gastrointestinal en pacientes con cáncer constituye una fuente importante de organismos infecciosos⁴, siendo la colonización intestinal por enterobacterias el antecedente para la traslocación bacteriana hacia la diseminación sistémica y el desarrollo de infecciones graves. Constituye un gran desafío el tratamiento de las enfermedades infecciosas en estos



pacientes, especialmente niños con leucemia que reciben tratamiento específico, ya que poseen trastornos inmunológicos y hematológicos importantes, añadiéndose la resistencia bacteriana.

La quimioterapia en Leucemia causa periodos de neutropenia durante los cuales se incrementa el riesgo, produciéndose neutropenias febriles que en muchos casos ocasionan la muerte. No obstante se ha observado la disminución del riesgo con la profilaxis antibiótica durante el periodo de neutropenia, mediante la disminución de la incidencia de bacterias gramnegativas^{5, 6}.

En Ecuador la tasa de incidencia específica de Leucemia en menores de 15 años corresponde al 6,1/100.000 en niños y 5.0/100.000 en niñas⁷, con una tasa de mortalidad específica en menores de 15 años de 3,2/100.000 en niños y de 2,8/100.000 en niñas⁸. De esta manera surge la inquietud de investigar el perfil de sensibilidad y resistencia de *Escherichia coli* fecal no patógena frente a antibióticos de uso común en neutropenia febril y aquellos utilizados en el protocolo del tratamiento de la Leucemia, como el Trimetoprim Sulfametoxazol.

Es importante la realización de este estudio, pues se desconoce la realidad local referente al perfil de resistencia de *Escherichia coli* fecal frente a los antibióticos, en la población infantil con diagnóstico de leucemia y no existe información actualizada referente al tema.

Además es necesario valorar la sensibilidad de *Escherichia coli* frente a los antibióticos utilizados para el tratamiento de la neutropenia febril en el Instituto de SOLCA, considerando que dicha bacteria es en la mayoría de los casos la causante de infecciones, o la fuente para la transmisión de resistencia cruzada hacia bacterias patógenas.



Es importante establecer poblaciones de riesgo en los niños con leucemia, considerando el tipo de leucemia, presencia de neutropenia, administración de antibióticos, hospitalización previa.

Este estudio sentará las bases para la investigación futura en torno al tema, y planteará la necesidad o no de un control posterior en dichos niños.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades infecciosas constituyen la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes neutropénicos con cáncer. Históricamente la mayoría de infecciones bacterianas ocurridas en pacientes oncológicos neutropénicos han sido debidas a organismos gram negativos incluyendo *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*^{9,10}.

El desafío constituye el tratamiento de estas infecciones dada la alta resistencia de las bacterias frente a los antibióticos, así en la actualidad se menciona ya la resistencia de enterobacterias frente a los carbapenémicos conferidos por la New Delhi metal beta lacta masa (NDM-1), de esta manera se ha verificado la existencia de cepas de *Escherichia coli* positivas para NDM-1 altamente resistentes a todos los antibióticos excepto aún a tigeciclina y colistina.^{11,12}

Se han aislado en pacientes oncológicos con diagnóstico de Sepsis cepas bacterianas predominantemente gram negativas en el 60% de los casos, de ellas *Escherichia coli* en el 12 % de los casos, *Klebsiella pneumoniae* (10%), *Acinetobacter calcoaceticus baumannii complex* (6%), y *matophilia* (6%), encontrándose resistencia en el 50% de los casos de *Escherichia coli* para ciprofloxacina.¹³

Cheguirían en el 2008, en Argentina, reportó como causantes de bacteriemias a los bacilos gramnegativos en el 45,8% de los casos estudiados; especialmente *Klebsiella spp* (15,3%), *Escherichia coli* (8,5%); siendo beta lactamasa de espectro extendido en el 41,2% de los casos y multiresistentes en el 20%¹⁴. Sun en el 2007 en China, en el Centro de Cáncer de Sun Yat desde el 2006 al 2007 aisló cepas bacterianas bacilos gram negativos (40,4%), predominantemente *Escherichia coli*¹⁵.

Ye Q en el 2011 reportó como causante de septicemia en leucemia aguda a *Escherichia coli* en el 15.7% de los casos en un hospital de China, siendo beta lactamasa de espectro extendido en el 69.2% del total de cepas aisladas¹⁶.

El tracto gastrointestinal es una fuente significativa de organismos infecciosos, la colonización intestinal antecede a la traslocación bacteriana del intestino a la diseminación sistémica¹⁷. La flora comensal del intestino es el reservorio más importante de genes de resistencia a los antimicrobianos tanto en ambientes comunitarios como hospitalarios^{18,19}; pudiendo transferirse de organismos comensales a patógenos, así como de un hospedero a otro²⁰.

La descontaminación del tracto gastrointestinal con antibióticos no absorbibles y descontaminación selectiva con Trimetoprim sulfametoxazol ha sido utilizada para disminuir la infección endógena.

Los pacientes que reciben quimioterapia, presentan periodos predecibles de neutropenia los cuales significan un riesgo severo para el desarrollo de infecciones bacterianas, con la subsecuente sepsis y muerte. Para evitar esta complicación se ha utilizado profilaxis con antibióticos durante el periodo neutropénico, lo que se ha asociado con una disminución de la incidencia de fiebre e infección bacteriana. Consecuencias adversas se han relacionado con la profilaxis como: el incremento tanto en la colonización e infección con microorganismos resistentes y patógenos inusuales como *Escherichia coli* resistente a TMS SMX o quinolonas²¹.

En el hospital oncológico de SOLCA de la ciudad de Cuenca, no existen estudios previos relacionados al perfil de sensibilidad y resistencia de *Escherichia coli* fecal no patógena frente a los antibióticos de uso común, en consecuencia no es posible estimar el riesgo de estos pacientes para el desarrollo de infecciones graves que ponen en peligro sus vidas en relación a factores como el tipo de leucemia y la etapa del mismo.

Si bien se utiliza el TMS SMX, como parte del esquema del protocolo de tratamiento en Leucemia Linfoblástica Aguda: TotXV, para la profilaxis contra *Neumocystis jivorecii*, desconocemos si dicha profilaxis sirve la disminución de la incidencia de *Escherichia coli*, o está produciendo resistencia.

3. JUSTIFICACIÓN

El impacto científico de este estudio se basa en obtener información de la realidad local del perfil de resistencia y sensibilidad de *Escherichia coli* fecal no patógena, en los niños con diagnóstico de Leucemia, frente a los antibióticos utilizados en el tratamiento de las leucemias y en neutropenias febriles, además de factores asociados.

El impacto social, implica proporcionar la información adecuada, para encaminar la prevención de las enfermedades infecciosas graves como la neutropenia febril en dichos niños; ya sea mediante la disminución de *Escherichia coli* con profilaxis antibiótica; así como promover la concienciación de la Resistencia Bacteriana frente a los antibióticos, como un grave problema de salud pública, frente al cual es urgente la acción, tanto en prevención como uso racional de antibióticos.

La difusión de los resultados obtenidos se realizará mediante la entrega del informe final a las personas encargadas de la dirección del Hospital de SOLCA, como de los departamentos de Pediatría, Microbiología; así como la socialización del tema en las sesiones ampliadas, conferencias que se realizan en el hospital con el personal de salud, en los grupos de padres; además de su publicación en internet mediante redes internacionales.

4. MARCO TEÓRICO

4.1. MECANISMOS DE RESISTENCIA DE LAS BACTERIAS GRAMNEGATIVAS.

Las infecciones por bacterias gramnegativas constituyen serios retos para el tratamiento de las infecciones en niños con leucemias, especialmente en neutropenia febril, por lo que es importante conocer los mecanismos de resistencia, que pueden resumirse en 4 categorías: ^{22, 23}.

4.1.1. Modificación enzimática del antibiótico: Las bacterias expresan enzimas capaces de crear cambios en la estructura del antibiótico haciendo que éste pierda su funcionalidad.

a. β -lactamasas: Son enzimas capaces de romper el anillo betalactámico de los antibióticos e inactivar estos antibióticos. Las β -lactamasas son ubicuas de las bacterias Gram negativas y representan una forma importante de resistencia. Los genes que codifican estas enzimas pueden encontrarse en el cromosoma bacteriano o en plásmidos, lo cual permite su fácil transferencia entre diferentes bacterias, lo que representa un gran reto para el control de las infecciones.

b. β -lactamasas tipo AmpC: Estas enzimas se han encontrado codificadas por cromosomas en una amplia variedad de bacterias Gram negativas, también se ha encontrado AmpC mediada por plásmidos hidrolizan generalmente a las cefalosporinas de espectro reducido, cefalosporinas de tercera generación, aztreonam e inhibidores de β -lactamasas.

Las bacterias que ya no regulan la producción de AmpC pueden ser seleccionadas durante la terapia con cefalosporinas de tercera generación y pueden acumularse en la microflora hospitalaria.

c. β -lactamasas de espectro extendido(BLEE): Las BLEE han sido reportadas en múltiples especies de bacterias gramnegativas. *Klebsiella spp.* y *Escherichia coli* son los gérmenes más frecuentemente implicados. Estas enzimas confieren resistencia a las oximinocefalosporinas (como las cefalosporinas de tercera generación), el aztreonam, las penicilinas y las cefalosporinas de espectro reducido. Por otro lado, son incapaces de hidrolizar cefamicinas (cefexitina y cefotetán) y carbapenémicos.

Las BLEE son inhibidas por los inhibidores de β -lactamasas como el ácido clavulánico, el sulbactam y el tazobactam, lo que las diferencia de las β -lactamasas tipo AmpC. Se han descrito varias familias de BLEE, siendo las más frecuentes TEM, SHV y CTX-M. Las BLEE tipo TEM y SHV hidrolizan a ceftazidima con mayor eficiencia que a ceftriaxona o cefotaxima, mientras que las CTX-M, usualmente, hidrolizan cefotaxima y ceftriaxona más rápidamente que ceftazidima; también hidroliza cefepime.

Las BLEE son mediadas por plásmidos, que les confiere una increíble capacidad de diseminación entre diferentes especies. en el mismo plásmido pueden encontrarse genes que codifican resistencia para aminoglucósidos, tetraciclinas y trimetoprim/sulfametoxazol, lo cual puede contribuir a la resistencia de múltiples antibióticos.

d. Carbapenemasas: Hidroliza hasta los carbapenémicos. Pueden estar codificadas en el cromosoma bacteriano o estar presentes en elementos genéticos móviles. Se ha propuesto una clasificación en dos grupos: carbapenemasas de serina y metalo- β -lactamasas, MBL, denominadas así por la dependencia de metales como el zinc para su funcionamiento.

4.1.2. Bombas de expulsión: Operan tomando el antibiótico del espacio periplásmico y expulsándolo al exterior, con lo cual evitan que llegue a su sitio de acción, principalmente usado en bacterias gram negativas²⁴. Se encuentran en la membrana externa de la célula y expulsan hacia el exterior de la bacteria

gran cantidad de moléculas, entre ellas, metabolitos, detergentes, solventes orgánicos y antibióticos.

4.1.3. Cambios en la permeabilidad de la membrana externa: Las bacterias pueden generar cambios de la bicapa lipídica, cambios en las porinas que no permiten el paso de los antibióticos al espacio periplásmico. Imipenem, utiliza una porina específica llamada OprD por lo que la resistencia a imipenem es más dependiente de la pérdida de porinas.

4.1.4. Alteraciones del sitio de acción: Se altera el sitio donde el antibiótico se une a la bacteria para interrumpir una función vital de ésta. Las alteraciones estructurales secundarias a mutaciones pueden disminuir la afinidad de los β -lactámicos por las proteínas unidoras de penicilinas al permitir que la bacteria continúe con su pared indemne y sobreviva.²⁵ Este mecanismo es el más importante para las bacterias Gram positivas. Otro sitio de acción de los antibióticos es la síntesis de proteínas. Este proceso puede inhibirse al atacar los componentes nucleares de la replicación del ADN y la transcripción del ARN.

4.2. LEUCEMIA INFANTIL

Las leucemias son un grupo heterogéneo de padecimientos que suponen la proliferación desordenada de una clona de células hematopoyéticas, designa a un grupo de neoplasias, generadas por alteraciones de los circuitos genéticos que regulan la vida crecimiento, diferenciación y muerte de las células progenitoras hematopoyéticas. Según la línea celular afectada se clasifica en linfoide o linfoblástica (LL) □ la patología oncológica más frecuente en pediatría □ y en mieloides o mieloblástica (LM) con diferentes características analíticas (morfológicas, citoquímicas, inmunológicas y genéticas) y clínico evolutivas²⁶.

El diagnóstico se basa en la observación de una blastosis medular que iguale o supere el 30% de la totalidad celular; el estudio morfológico óptico, citoquímico,

ultraestructural, inmunológico y citogenética detallada es fundamental para etiquetar el tipo de Leucemia aguda²⁷.

Los protocolos terapéuticos a seguir se estructuran en varias etapas, según el tipo de Leucemia, así en el Hospital de SOLCA, en el caso de Leucemia Linfoblástica Aguda se utiliza en la actualidad el protocolo TOTXV, que comprende las fases de inducción, consolidación, continuación, vigilancia y remisión completa, en el caso de la Leucemia Mieloidea se utiliza las fases de inducción, consolidación, mantenimiento.

Los niños con leucémica presentan alteraciones de inmunocompromiso, ya sea por su enfermedad de base o por los tratamientos que reciben. La presencia de neutropenia febril (NF) constituye una complicación frecuente y una emergencia infectológica. Se estima que un niño con una leucemia Linfoblástica aguda (LLA) recibe tratamiento quimioterápico, en promedio, por dos años, período en el que presenta alrededor de seis episodios de NF.

4.3. NEUTROPENIA FEBRIL

Neutropenia: Es el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 500 células/mm³ o < 1.000 células/mm³ cuando se predice una caída a una cifra < 500 células/mm³ en las 24 ó 48 horas siguientes²⁸. Un RAN < 100 células/mm³ se considera neutropenia profunda^{29,30}.

Fiebre: Es la presencia única de temperatura igual o mayor de $38,5^{\circ}$ C o mayor de 38° C en dos o más ocasiones durante un período de 12 horas.

La fiebre con neutropenia es uno de los diagnósticos de hospitalización más comunes en los pacientes pediátricos oncológicos, sólo superado por la de pacientes para quimioterapia. Cerca de la mitad de los pacientes con neutropenia febril tienen una infección establecida u oculta y alrededor de 10% a 30% tienen bacteremia.



Distintos factores predisponen al desarrollo de una infección; la neutropenia es, por sí misma, el principal factor de riesgo. Además de los cambios cuantitativos, las anormalidades en la función fagocítica u otros déficits de la respuesta inmune pueden aumentar el riesgo de infección en un huésped neutropénico.

Los focos infecciosos más frecuentemente detectados en estos pacientes incluyen el tracto alimentario (boca y tubo digestivo), la vía aérea superior e inferior, la piel y el tejido celular subcutáneo³¹.

La principal etiología como hallazgo constante es la mayor frecuencia de gérmenes gramnegativos productores de β -lactamasas de espectro extendido, aunque se ha descrito un resurgimiento de los gérmenes Gram positivos en infecciones documentadas microbiológicamente que se relaciona con el uso de catéteres por periodos prolongados.

En el Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica, en el 2011³², basada en niveles de evidencia se consideran variables de alto riesgo a la edad > 12 años; tipo de cáncer: leucemia, enfermedad de base en inducción, recaída o segundo tumor; intervalo entre el término del último ciclo de quimioterapia y el inicio de la fiebre < 7 días; predicción de duración de la neutropenia > 7 días; fiebre > 39°C; signos de sepsis, compromiso respiratorio y/o intestinal; co-morbilidad asociada; RAN < 100 células/mm³; RAM < 100 células/mm³; recuento de plaquetas < 50.000 células/mm³; PCR sérica > 90 mg/L; IL 8 > 300 pg/mL; presencia de bacteriemia.

Es necesario realizar la vigilancia epidemiológica de los agentes infecciosos en los centros donde se atiendan los niños con cáncer, además del interrogatorio y examen físico meticuloso.

Al ingreso es necesario realizar hemograma completo con fórmula leucocitaria, pruebas de función renal y hepática y proteína C reactiva cuantitativa, obtener dos muestras de hemocultivos periféricos y uno de cada rama del catéter



venoso central en pacientes que tengan un dispositivo implantado, realizar cultivos según la clínica lo sugiera, además tomar radiografía de tórax en todos los pacientes.

En los niños que mantienen neutropenia y fiebre luego de 72 horas de tratamiento antibacteriano apropiado, se debe estudiar enfermedad fúngica invasora y considerar la presencia de infecciones bacterianas secundarias o superinfecciones.

Está indicado tratamiento antimicrobiano empírico inicial en niños con NF en base a las características epidemiológicas en cada institución y a la categorización de riesgo. En niños con episodios de alto riesgo se recomienda tratamiento con un β lactámico con acción antipseudomónica (ceftazidima, cefepime, piperacilina/ tazobactam) en forma única o combinado con un aminoglucósido, con o sin agregado de un β lactámico o glucopéptido con acción anti estafilocócica.

Se recomienda el uso de carbapenémicos como monoterapia sólo en las siguientes situaciones: enteritis neutropénica, sepsis de origen abdominal, infección por *Bacillus cereus* y administración parenteral de alguna cefalosporina de 3a generación en los siete días previos. En los pacientes con NF de bajo riesgo se recomienda monoterapia con ceftriaxona o combinación con amikacina durante las primeras 24-48 horas.

En el hospital de SOLCA de la ciudad de Cuenca, se utiliza como terapia inicial para el tratamiento de neutropenia febril cefepime y amikacina.



5. HIPÓTESIS

Escherichia coli no patógena, residente de la flora en niños con diagnóstico de Leucemia presenta resistencia frente a los antibióticos como trimetoprim sulfametoxazol, amoxicilina- ácido clavulánico, ciprofloxacina, ceftazidima, cefotaxima, imipenem, meropenem, además cepas productoras de BLEE y está asociado a factores como; tipo de leucemia, presencia de neutropenia, tratamiento antibiótico previo, hospitalización previa.

6. OBJETIVOS

6.1 GENERAL:

Caracterizar las cepas de *Escherichia coli* fecal no patógena en niños con diagnóstico de leucemia y factores asociados como tipo de leucemia, presencia de neutropenia, tratamiento antibiótico previo, hospitalización previa, en el Instituto de SOLCA de la ciudad de Cuenca, durante el año 2011.

6.2 ESPECÍFICOS:

6.2.1. Determinar la prevalencia del perfil de sensibilidad y resistencia de *Escherichia coli* fecal no patógena frente a trimetoprim sulfametoxazol, amoxicilina- ácido clavulánico, ciprofloxacina, cefotaxima, ceftazidima, imipenem, meropenem y la presencia de cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido, en niños con diagnóstico de leucemia según edad, sexo, procedencia, que acuden al Hospital de SOLCA.

6.2.2. Determinar la prevalencia del perfil de sensibilidad y resistencia de *Escherichia coli* fecal no patógena frente a trimetoprim sulfametoxazol, amoxicilina- ácido clavulánico, ciprofloxacina, cefotaxima, ceftazidima, imipenem, meropenem y la presencia de cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido en niños según tipo de leucemia, antecedentes de neutropenia febril, tratamiento antibiótico previo, hospitalización previa.

6.2.3. Establecer la asociación entre la resistencia a los antibióticos de estudio y factores asociados como: tipo de leucemia, presencia de neutropenia, tratamiento antibiótico previo y hospitalización previa.

6.2.4. Plantear la posibilidad de esquemas de tratamiento antibiótico profiláctico para la disminución *Escherichia coli* no patógena intestinal.



6.2.5. Plantear la necesidad del control subsecuente de *Escherichia coli* no patógena como indicador para la prevención de septicemia por patógenos resistentes.

6.3. VARIABLES:

6.3.1. VARIABLE DEPENDIENTE: Resistencia de *Escherichia coli* no patógena.

6.3.2. VARIABLE INDEPENDIENTE: Tipo de leucemia, neutropenia, tratamiento antibiótico previo y hospitalización previa.

7. MÉTODOS Y TÉCNICAS

7.1. TIPO DE ESTUDIO:

Estudio transversal realizado en SOLCA de la ciudad de Cuenca, acerca de la caracterización de *Escherichia coli* fecal y sus factores asociados, realizado en niños con diagnóstico de leucemia, durante los meses de septiembre y octubre en el año 2011.

7.2. UNIVERSO:

El universo lo constituyeron todos los niños menores de 15 años diagnosticados de Leucemia, que asisten al hospital de SOLCA en la ciudad de Cuenca.

7.3. MUESTRA:

Se calculó la muestra con 95% de Intervalo de confianza y error de 5%, correspondió a un tamaño mínimo de 34 pacientes, para el estudio se trabajó con el universo de niños, dado el número limitado de pacientes.

7.4. POBLACIÓN Y ÁREA DE ESTUDIO:

Niños menores de 15 años con diagnóstico de Leucemia del Hospital Oncológico SOLCA de la ciudad de Cuenca.

7.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Inclusión: Todos los niños y niñas menores de 15 años, con diagnóstico de Leucemia, pacientes del hospital de SOLCA de Cuenca.

7.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Presencia de diarrea en las últimas 24 horas, trombocitopenia para evitar riesgos de hemorragia al realizar el hisopado rectal.

7.7. PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS.

Para el levantamiento de la información del Marco conceptual, se recurrió a la revisión y análisis de la información disponible en bibliotecas virtuales y centro informativo de SOLCA; consulta con expertos de estudios realizados.

La información referente al paciente, se obtuvo de las historias clínicas disponibles en el Sistema computarizado de la institución, previa autorización por parte de los directivos. Los datos del paciente, fueron recolectados en cuestionarios estructurados, se recolectó información referente a sexo, edad, procedencia, tipo de leucemia, etapa del tratamiento, para el caso de Leucemia Linfoblástica Aguda se clasificó la etapa según el protocolo utilizado TOTXV, que comprende las fases de inducción, consolidación, continuación, vigilancia y remisión completa, en el caso de la Leucemia Mieloidea se utiliza las fases de inducción, consolidación, mantenimiento. También se recolectó datos referentes a presencia de neutropenia, febril, afebril, administración de antibióticos y hospitalización en el último mes y en los 6 últimos meses.

Para el control de calidad se realizó una prueba piloto con revisión de historias clínicas diferentes a las del proyecto.

Para las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos y detección de bacterias productoras de BLEE, se recogieron las muestra de heces previo consentimiento informado de los padres, a los niños con diagnóstico de Leucemia que se encontraban hospitalizados, así como a los que acuden a Consulta externa de Oncología del Hospital de SOLCA en una ocasión, durante los meses de septiembre y octubre del año 2011. Las muestras se recolectaron mediante hisopado rectal, siendo transportados en medio de Stuart, al laboratorio de microbiología del hospital de SOLCA.

Los criterios CLSI^{33, 34} fueron utilizados para definir sensibilidad o resistencia a los antibióticos y determinación de BLEE. Se probó sensibilidad para imipenem, meropenem, trimetoprim sulfametoxazol, amoxicilina- ácido clavulánico, ciprofloxacina, ceftazidima, cefotaxima. El Control de calidad del disco utilizado antibióticos en el cribado primario se utilizó de acuerdo con las recomendaciones estándar de CLSI.

El laboratorio microbiológico de SOLCA, forma parte de la red de vigilancia de la resistencia bacteriana en las Américas REDNARBEC.

7.8. NORMAS ÉTICAS

El presente proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Bioética del Hospital de SOLCA.

La toma de muestras de heces se realizó previo consentimiento informado de los padres o representantes legales de los niños, para lo cual se procedió a la autorización escrita. (Anexo 13.2)

7.9. PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS

Los datos fueron tabulados en el programa EPIDAT. presentados en tablas dependiendo de las variables estudiadas. Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva en base a frecuencias y porcentajes, medidas de tendencia central (promedio y DS), para la significancia estadística el chi cuadrado, para buscar asociación estadística, razón de prevalencias con IC95%.

Para la razón de prevalencias, se empleó una tabla de doble entrada así:



		Resistencia de Escherichia coli		
		SI	NO	
Factores Asociados	SI	a	b	a + b
	NO	c	d	c + d
		a + c	b + d	

Prevalencia Expuesto= $a/(a + b)$

Prevalencia No expuestos= $c/(c + d)$

RP= $\frac{a}{a + b}$

$\frac{c}{c + d}$

8. RESULTADOS

8.1. FASE DESCRIPTIVA

El presente proyecto de investigación, se realizó con la participación de 55 niños con diagnóstico de Leucemia en el Instituto del Cáncer SOLCA, previo consentimiento informado de los padres.

TABLA 1: DISTRIBUCIÓN DE 55 NIÑOS CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA, SEGÚN GRUPOS DE EDAD, SEXO, PROVINCIA. SOLCA, CUENCA, 2011.

CARACTERÍSTICAS	n=55	%=100
*EDAD		
2 -5 años	13	23,6
6-10 años	25	45,6
11-15 años	17	30,8
SEXO		
Masculino	31	56,4
Femenino	24	43,6
PROVINCIA		
Azuay	37	67,3
Cañar	3	5,5
Chimborazo	1	1,8
Guayas	1	1,8
Manabí	2	3,6
Morona Santiago	1	1,8
El Oro	8	14,5
Zamora Chinchipe	2	3,6

*X: 8,93 años

DS: 3,82

Fuente: Formulario de registro

Elaborado por: La Autora

La tabla 1 describe las características de los niños del estudio en cuanto a la edad, sexo, procedencia. La edad promedio fue de 8,93(\pm 3,82) años. La edad más prevalente fue de 6 a 10 años (45,6%), seguido de los niños de 11 a 15 años (30,8%) y finalmente los niños de 2 a 5 años (23,6%) . El sexo masculino



constituyó el 56,4% de los casos. El 67,3% de los pacientes procedieron de la provincia del Azuay; el 14,5% de la provincia El Oro; el 5,5% de Cañar; procedentes de Zamora Chinchipe y Manabí fueron en el 3,6% cada uno y correspondió a Chimborazo, Guayas y Morona Santiago en el 1,8%.

TABLA 2: DISTRIBUCIÓN DE 55 NIÑOS CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA, SEGÚN TIPO DE LEUCEMIA, FASE DE TRATAMIENTO, SOLCA, CUENCA, 2011.

CARACTERÍSTICAS DE LA LEUCEMIA	n=55	%=100
TIPO DE LEUCEMIA		
LINAJE AMBIGUO	1	1,8
LINFOBLÁSTICA AGUDA LLA	47	85,5
MIELOIDE AGUDA LMA	6	10,9
MIELOIDE CRÓNICA LMC	1	1,8
FASE DE TRATAMIENTO LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA)		
INDUCCIÓN	4	8,5
CONSOLIDACIÓN	11	23,4
CONTINUACIÓN	25	53,2
VIGILANCIA	1	2,1
REMISIÓN COMPLETA	6	12,8
FASE DE TRATAMIENTO LEUCEMIA MIELOIDEA AGUDA (LMA)		
CONSOLIDACIÓN	2	33,3
MANTENIMIENTO	4	66,7
FASE DE TRATAMIENTO LEUCEMIA MIELOIDEA CRÓNICA (LMC)		
MANTENIMIENTO	1	100
FASE DE TRATAMIENTO LINAJE AMBIGUO		
CONTINUACIÓN	1	100

Fuente: Formulario de registro
Elaborado por: la Autora

En relación al tipo de leucemia se observa en la tabla 2, el tipo más frecuente correspondió a la LLA (85,5%), seguida por la LMA (10,9%), el 1,8% correspondió a Linaje Ambiguo y a LMC 1,8%.

Con respecto a la fase de tratamiento en la LLA, los pacientes se encontraron principalmente en la fase de continuación (tercera fase) del protocolo TOTXV (53,2%), seguido por la fase de consolidación, (segunda) (23,4%), el 12,8% de los niños con LLA correspondió a la fase de Remisión Completa; en inducción (primera) se encontraron 8,5% de los niños, el 2,1% de los casos se encontró en vigilancia. En el caso de la LMA, los niños se encontraron en su mayoría en la fase de mantenimiento (tercera) (66,7%) y en la fase de consolidación (segunda) (33,3%). El paciente con LMC se encontró en la fase de mantenimiento y el paciente con diagnóstico de Leucemia de Linaje ambiguo se encontró en la fase de continuación.

TABLA 3: DISTRIBUCIÓN DE 55 NIÑOS CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA, SEGÚN PRESENTACIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LA NEUTROPENIA, SOLCA, CUENCA, 2011.

CARACTERÍSTICAS DE LA NEUTROPENIA	n=55	%=100
NEUTROPENIA		
NO	34	61,8
SI	21	38,2
TIPO DE NEUTROPENIA		
	n=21	%=100
AFEBRIL	7	33,3
FEBRIL	14	66,7
HEMOCULTIVOS POSITIVOS		
	n=21	%=100
ESTAFILOCOCO <i>AUREUS</i>	1	4,8
ESTREPTOCOCO <i>PNEUMONIAE</i>	2	9,5
SALMONELLA <i>SPP</i>	1	4,8

Fuente: Formulario de registro
Elaborado por: La Autora

Presentaron neutropenia en el último mes, como se presenta en la tabla 3, el 38,2% de los niños estudiados, correspondieron a neutropenia febril el 66,7% de los casos de neutropenia, y afebril el 33,3% de los casos. La neutropenia se diagnosticó hace 12,7 días antes de la toma de muestra fecal como tiempo medio, con un máximo de 46 días y un mínimo de 0 días. Se reportaron hemocultivos positivos en los pacientes con neutropenia febril en el 19,1% de los casos, reportándose *Streptococo pneumoniae* (9,5%), seguido por *Estafilococo aureus* (4,8%) y *Salmonella sp* (4,8%).

TABLA 4: DISTRIBUCIÓN DE 55 NIÑOS CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA, SEGÚN ANTIBIÓTICO RECIBIDO EN LOS ÚLTIMOS 30 DÍAS, SOLCA, CUENCA, 2011.

CARACTERÍSTICAS	n=55	%=100
ANTIBIÓTICO RECIBIDO		
NO	35	63,6
SI	20	36,4
ANTIBIÓTICO EN PRESENCIA DE NEUTROPENIA		
SI	18	90
NO	2	10
ANTIBIÓTICO EN NEUTROPENIA FEBRIL		
SI ANTIBIÓTICO	13	92,9
NO ANTIBIÓTICO	1	7,1
ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS (EN COMBINACIÓN)		
CEFEPIME	9	47,4
AMIKACINA	7	36,8
TRIMETOPRIM SULFAMETOXAZOL	4	21,1
PIPERACILINA TAZOBACTAM	1	5,3
CEFTIBUTEN	2	10,5
CEFTRIAXONA	3	15,8
CLARITROMICINA	6	31,6
CEFALEXINA	2	10,5
AMPICILINA SULBACTAM	1	5,3
CLINDAMICINA	1	5,3
MEROPENEM	1	5,3
VANCOMICINA	1	5,3
OXACILINA	1	5,3
PENICILINA	1	5,3
GENTAMICINA	1	5,3
AMOXICILINA ÁCIDO CLAVULÁNICO	3	15,8

Fuente: Formulario de registro
Elaborado por: La Autora

Recibieron antibióticos en los últimos 30 días previos a la toma de muestra fecal, como se indica en la tabla 4, el 36,4% de los niños; se administró antibióticos en niños sin neutropenia en el 10% de los casos (n=20), se administró antibióticos en niños con neutropenia en el 90% de los casos, en neutropenia febril recibía para entonces tratamiento antibiótico el 92.9% de los niños , un paciente (7,1%) con neutropenia febril no recibió para entonces ningún antibiótico dado que fue recién diagnosticado y la toma de muestra fecal se realizó previo a la administración de los antibióticos.



Se utilizaron antibióticos generalmente combinados, principalmente cefepime en el 47,4% de los casos, seguidos por amikacina (36,8%), claritromicina 31,6%, trimetoprim sulfametoxazol en el 21,1%; se administró además: ceftriaxona (15,8%), cefalexina (10,5), ceftibuten (10,5%), amoxicilina más ácido clavulánico (15,8%), piperacilina, ampicilina/sulbactam, clindamicina, meropenem, vancomicina, oxacilina, penicilina G cristalina y gentamicina fue del 5,3%.

TABLA 5: DISTRIBUCIÓN DE 55 NIÑOS CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA, SEGÚN SENSIBILIDAD DE ESCHERICHIA COLI FECAL, SOLCA, CUENCA, 2011.

SENSIBILIDAD E. COLI FECAL	n=55		% =100	
	RESISTENTE		SENSIBLE	
GENERAL	31	56,4	24	43,6
ANTIBIÓTICOS ESPECÍFICOS				
IMIPENEM	0	0,0	55	100,0
MEROPENEM	0	0,0	55	100,0
TRIMETOPRIM SULFAMETOXAZOL	28	50,9	27	49,1
AMOXICILINA ÁCIDO CLAVULÁNICO	17	30,9	38	69,1
CEFTAZIDIMA	9	16,4	46	83,6
CIPROFLOXACINA	8	14,5	47	85,5
CEFOTAXIMA	9	16,4	46	83,6
CEPAS PRODUCTORAS DE BLEE				
	SI		NO	
	6	10,9	49	89,1

Fuente: Formulario de registro
Elaborado por: La Autora

Como podemos observar en la tabla 5, se aisló *Escherichia coli* fecal mediante hisopado rectal, presentó resistencia frente a algún antibiótico en el 56,4% de los casos (n=55); frente a los antibióticos la mayor resistencia se observó frente a trimetoprim sulfametoxazol (50,9%), seguido por resistencia frente a amoxicilina – ácido clavulánico (30,9%), ceftazidima (16,4%), cefotaxima (16,4%), ciprofloxacina (14,5%), no se observó resistencia en ningún paciente frente a imipenem, meropenem.

Se observaron cepas productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en el 10,9% de los casos.



TABLA 6: DISTRIBUCIÓN DE 55 NIÑOS CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA, SEGÚN HOSPITALIZACIÓN, SOLCA, CUENCA, 2011.

HOSPITALIZACIÓN	n=55	%=100
EN EL ÚLTIMO MES		
NO	33	60,0
SI	22	40,0
EN LOS ÚLTIMOS SEIS MESES		
NO	21	38,2
SI	34	61,8

Fuente: Formulario de registro
Elaborado por: La Autora

Como se muestra en la tabla 6 fueron hospitalizados en el último mes 40% de los niños con diagnóstico de leucemia, en los últimos seis meses estuvieron hospitalizados el 61,8% de los niños.

8.2 FASE ANALÍTICA:

TABLA 7: RAZÓN DE PREVALENCIAS DE TIPO DE LEUCEMIA Y RESISTENCIA DE ESCHERICHIA COLI/FECAL, SOLCA, CUENCA, 2011.

TIPO DE LEUCEMIA	RESISTENCIA ESCHERICHIA COLI (PORCENTAJE)						
	GENERAL	TMS	AMOX. CLAV	CEFTAZIDIMA	CIPROFLOXACINA	CEFOTAXIMA	CEPA PRODUCTORA BLEE
L EUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA							
SI	57,4	51,1	29,8	17,0	14,9	17,0	10,6
NO	62,5	62,5	50,0	25,0	25,0	25,0	12,5
P	,789	,549	,260	,589	,475	,589	,876
RP	1,235	1,597	2,357	1,625	1,905	1,625	1,200
IC	,264	,342	,515	,276	,318	,276	,121
	5,780	7,461	10,781	9,558	11,414	9,558	11,865
LEUCEMIA MIELOIDE							
SI	71,4	71,4	57,1	28,6	28,6	28,6	14,3
NO	56,3	50,0	29,2	16,7	14,6	16,7	10,4
P	,447	,289	,141	,446	,350	,446	,759
RP	,514	,400	,309	,500	,427	,500	,698
IC	,091	,071	,061	,082	,069	,082	,069
	2,919	2,267	1,562	3,046	2,648	3,046	7,034
LINAJE AMBIGUO							
SI	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
NO	59,3	53,7	33,3	18,5	16,7	18,5	11,1
P	,234	,286	,481	,634	,655	,634	,724
RP	,407	,463	,667	,815	,833	,815	,889
IC	,295	,347	,552	,718	,740	,718	,809
	,562	,617	,805	,925	,939	,925	,977

Fuente: Formulario de registro
Elaborado por: La Autora

Como se observa en la tabla 7, no se observó asociación estadísticamente significativa entre el tipo de leucemia y la resistencia de *Escherichia coli* frente a los antibióticos de estudio. No se realizó razón de prevalencias para Imipenem, meropenem, ya que no se observó resistencia de *Escherichia coli* fecal frente a estos antibióticos.

TABLA 8: RAZÓN DE PREVALENCIAS DE PRESENCIA DE NEUTROPENIA Y RESISTENCIA DE ESCHERICHIA COLI/FECAL, SOLCA, CUENCA, 2011

NEUTROPENIA	RESISTENCIA ESCHERICHIA COLI						
	GENERAL	TMS	AMOX. CLAV	CEFTAZIDIMA	CIPROFLOXACINA	CEFOTAXIMA	CEPA PRODUCTORA BLEE
SI	66,7	57,1	47,6	38,1	23,8	38,1	28,6
NO	52,9	50,0	23,5	5,9	11,8	5,9	,0
P	,316	,606	,064	,003	,241	,003	,001
RP	,563	,750	,338	,102	,427	,102	1,400
IC	,182	,251	,105	,019	,100	,019	1,068
	1,741	2,242	1,087	,544	1,815	,544	1,835

Fuente: Formulario de registro
Elaborado por: La Autora

Como se observa en la tabla 8 la presencia de neutropenia se asoció con la presencia de cepas productoras de BLEE ($p=0,01$) de manera estadísticamente significativas, siendo las cepas productoras de BLEE 1,4 veces más frecuentes en pacientes neutropénicos (RP=1,4; IC =1,068-1,835) que en aquellos sin neutropenia.

TABLA 9: RAZÓN DE PREVALENCIAS DE NEUTROPENIA FEBRIL Y RESISTENCIA DE ESCHERICHIA COLI/FECAL, SOLCA, CUENCA, 2011.

NEUTROPENIA FEBRIL	RESISTENCIA ESCHERICHIA COLI						
	GENERAL	TMS	RAMOX. CLAV	CEFTAZIDIMA	CIPROFLOXACINA	CEFOTAXIMA	CEPA PRODUCTORA BLEE
SI	71,4	57,1	57,1	42,9	28,6	42,9	28,6
NO	53,7	51,2	24,4	9,8	12,2	9,8	4,9
P	,244	,702	,024	,006	,153	,006	,014
RP	,463	,788	,242	,144	,347	,144	,128
IC	,125	,232	,068	,033	,078	,033	,020
	1,720	2,675	,867	,632	1,540	,632	,802

Fuente: Formulario de registro
Elaborado por: La Autora

No se observó asociación estadísticamente significativa entre la neutropenia febril a la resistencia de Escherichia coli fecal, como se indica en la tabla 9.

TABLA 10: RAZÓN DE PREVALENCIAS DE ANTIBIÓTICOS RECIBIDOS EN EL ÚLTIMO MES Y RESISTENCIA DE ESCHERICHIA COLI FECAL, SOLCA, CUENCA, 2011.

ANTIBIÓTICOS	RESISTENCIA ESCHERICHIA COLI						
	GENERAL	TMS	AMOX. CLAV	CEFTAZIDIMA	CIPROFLOXACINA	CEFOTAXIMA	CEPA PRODUCTORA BLEE
SI	75,0	60,0	55,0	40,0	30,0	40,0	30,0
NO	48,6	48,6	20,0	5,7	8,6	5,7	0,0
P	,056	,414	,008	,002	,039	,002	,001
RP	,315	,630	,205	,091	,219	,091	1,429
IC	,094	,207	,061	,017	,048	,017	1,072
	1,056	1,917	,685	,490	1,002	,490	1,903

Fuente: Formulario de registro
Elaborado por: La Autora

En la tabla 10, podemos observar una asociación estadísticamente significativa entre el consumo de antibióticos y la presencia de cepas de *Escherichia coli* fecal productora de BLEE ($p=0,01$), siendo las cepas productoras de BLEE 1,4 veces más frecuentes en pacientes que recibieron antibióticos que en aquellos que no han recibido antibióticos previamente en el último mes (RP= 1,429; con IC : 1,072-1,903).

TABLA 11: RAZÓN DE PREVALENCIAS DE CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN RECIBIDAS EN EL ÚLTIMO MES Y RESISTENCIA DE ESCHERICHIA COLI FECAL, SOLCA, CUENCA, 2011.

ANTIBIÓTICOS	RESISTENCIA ESCHERICHIA COLI				
	GENERAL	AMOX. CLAV	CEFTAZIDIMA	CEFOTAXIMA	CEPA PRODUCTORA BILEE
CEFTRIAXONA					
SI	59,6	32,7	17,3	17,3	11,5
NO	66,7	66,7	66,7	66,7	100,0
P	,370	,982	,484	,484	,533
RP	,339	1,029	2,389	2,389	1,130
IC	,029	,087	,195	,195	1,025
	3,979	12,163	29,268	29,268	1,247

Fuente: Formulario de registro
Elaborado por: La Autora

En la tabla 11 podemos observar que no se encontró asociación estadísticamente significativa entre la administración previa de ceftriaxona y la resistencia de *Escherichia coli* fecal frente a los antibióticos.

TABLA 12: RAZÓN DE PREVALENCIAS DE SULFONAMIDAS RECIBIDAS EN EL ÚLTIMO MES Y RESISTENCIA DE ESCHERICHIA COLI FECAL, A TRIMETOPRIM SULFAMETOXAZOL SOLCA, CUENCA, 2011.

TMS SMX	RESISTENCIA ESCHERICHIA COLI	
	GENERAL	TMS
SI	100,0	75,0
NO	54,9	51,0
P	,078	,354
RP	,549	,347
IC	,428	,034
	,704	3,559

Fuente: Formulario de registro
Elaborado por: La Autora

En la tabla 12, podemos observar que no existió asociación entre el consumo de trimetoprim sulfametoxazol en el último mes y la presencia de resistencia de *Escherichia coli* fecal frente a este antibiótico.

TABLA 13: RAZÓN DE PREVALENCIAS DE HOSPITALIZACIÓN Y RESISTENCIA DE ESCHERICHIA COLI FECAL, SOLCA, CUENCA, 2011.

HOSPITALIZACIÓN	RESISTENCIA ESCHERICHIA COLI						
	GENERAL	TMS AMOX. CLAV	CEFTAZIDIM A	CIPROFLOX ACINA	CEFOTAXIM A	CEPA PRODUCTOR A BLEE	
EN EL ÚLTIMO MES							
SI	63,6	54,5	45,5	36,4	22,7	36,4	27,3
NO	54,5	51,5	24,2	6,1	12,1	6,1	,0
P	,503	,825	,100	,004	,298	,004	,001
RP	,686	,885	,384	,113	,469	,113	1,375
IC	,227	,300	,121	,021	,111	,021	1,065
	2,073	2,612	1,221	,602	1,989	,602	1,776
ÚLTIMOS SEIS MESES							
SI	64,7	55,9	44,1	26,5	20,6	26,5	17,6
NO	47,6	47,6	14,3	4,8	9,5	4,8	,0
P	,212	,551	,022	,043	,281	,043	,041
RP	,496	,718	,211	,139	,406	,139	1,214
IC	,164	,241	,052	,016	,076	,016	1,039
	1,502	2,138	,854	1,190	2,173	1,190	1,419

Fuente: Formulario de registro
Elaborado por: La Autora

Como se indica en la tabla 13, la presencia de cepas productoras de BLEE se asoció de manera estadísticamente significativa ($p= 0,001$) a la hospitalización de los niños en el último mes, siendo 1,3 veces más frecuente la presencia de cepas productoras de BLEE en aquellos niños que estuvieron hospitalizados en el último mes que en aquellos que no lo estuvieron.

También podemos observar que la presencia de cepas productoras de BLEE se asoció de manera estadísticamente significativa ($p= 0,041$) a la hospitalización de los niños en los últimos 6 meses, siendo 1,2 veces más frecuente la presencia de cepas productoras de BLEE en aquellos niños que estuvieron hospitalizados en los últimos 6 meses que en aquellos que no lo estuvieron.

TABLA 14: RAZÓN DE PREVALENCIAS DE CEPAS DE ESCHERICHIA COLI/FECAL PRODUCTORAS DE BLEE Y RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS, SOLCA, CUENCA, 2011.

CEPA PRODUCTORA DE BLEE	RESISTENCIA ESCHERICHIA COLI				
	GENERAL	TMS	CEFTAZIDIMA	CIPROFLOXACINA	CEFOTAXIMA
SI	100,0	83,3	100,0	83,3	100,0
NO	53,1	49,0	8,2	8,2	8,2
P	,028	,112	,000	,000	,000
RP	1,885	5,208	12,250	56,250	12,250
IC	1,448	,566	4,789	5,216	4,789
	2,452	47,902	31,333	606,638	31,333

Fuente: Formulario de registro
Elaborado por: La Autora

Como se indica en la tabla 14, se asoció de manera estadísticamente significativa la presencia de cepas productoras de BLEE y la resistencia simultánea a los antibióticos ($p=0,028$), a ceftazidima y cefotaxima ($p=0,000$) y a ciprofloxacina ($p=0,000$); dichas cepas productoras de BLEE son a su vez 1,8 veces más resistentes a algún antibiótico ($RP=1,885$, $IC=1,448-2,452$) que aquellas no productoras de BLEE; además son 12,250 veces más resistentes a ceftazidima, cefotaxima que las no productoras de BLEE ($RP= 12,250$, $IC =4,789-31,333$) y son 56,250 veces más resistentes a ciprofloxacina que las no productoras de BLEE ($RP=56,250$, $IC = 5,216-606,638$).

9. DISCUSIÓN

La presencia de resistencia de *Escherichia coli* fecal no patógena constituye un riesgo significativo para la salud de los niños con leucemia, especialmente en aquellos con neutropenia, ya que el tracto gastrointestinal constituye una fuente significativa de bacterias, una vez colonizadas pueden translocar desde el intestino y producir graves infecciones ³.

En este estudio encontramos para la leucemia en general un promedio de edad de 8,93 años, con un ligero predominio en varones, procedentes en su mayoría de la provincia del Azuay. El tipo más frecuente correspondió a la Leucemia Linfoblástica Aguda, es importante anotar que el 53,2% de estos pacientes se encontraron en la fase de continuación del protocolo TOTXV. En el caso de la Leucemia Mieloidea Aguda, los niños se encontraron en su mayoría en la fase de mantenimiento (66,7%), en el caso de la Leucemia mieloidea crónica se encontró en la fase de mantenimiento y en Linaje ambiguo se encontró en la fase de continuación.

La neutropenia en el último mes, estuvo presente en el 38,2% de los niños estudiados, siendo neutropenia febril el 66,7% de los casos de neutropenia. En el Hospital de SOLCA, el principal germen en neutropenia febril ha sido *Escherichia coli*, en los niños con neutropenia febril, en este estudio, se aisló *Streptococo pneumoniae* (9,5%), seguido por *Estafilococo aureus* (4,8%) y *Salmonella spp* (4,8%), es necesario indicar que se aisló microorganismos en el hemocultivo en el 19,1% de los casos, desconociéndose la etiología en el 80,9% de los casos, dado por el rescate del examen de hemocultivo que comprende cerca del 20%.

Recibieron antibióticos en los últimos 30 días previos a la toma de muestra fecal el 34,5% de los niños, siendo una terapia generalmente combinada principalmente cefepime(47,4%), amikacina (36,8%), otros como claritromicina, trimetoprim sulfametoxazol, ceftriaxona, cefalexina, ceftibuten, amoxicilina más ácido clavulánico, piperacilina, ampicilina sulbactam,

clindamicina, meropenem, vancomicina, oxacilina, penicilina G cristalina, gentamicina.

Fueron hospitalizados en el último mes 40% de los niños y en los últimos seis meses estuvieron hospitalizados el 61,8% de los niños.

TABLA 15: DISTRIBUCIÓN DE CEPAS DE ESCHERICHIA COLI FECAL SEGÚN RESISTENCIA Y ESTUDIOS REALIZADOS. SOLCA, CUENCA, 2011.

ESTUDIOS REALIZADOS	RESISTENCIA DE ESCHERICHIA COLI						
	IMPENEM MEROPENEM	TMS	AMOX. CLAV	CEFTAZIDIMA	QUINOLONAS	CEFOTAXIMA	CEPAS BLEE
MUÑOZ, GEORGINA. 2011	0,0	50,9	30,9	16,4	14,5	16,4	10,9
HESS, 2011 ³⁸	-	-	-	-	30,0	-	-
RAHMAN, 2011 ⁵¹	-	-	-	-	-	-	63,3
CHONG, 2011 ⁶⁵	-	-	-	-	70,0	-	-
BRICEÑO, 2010 ⁴⁵	0,0	68,8	-	3,0	-	2,3	-
WU, 2010 ³⁹	-	-	-	-	32,0	-	-
LASTOURS, 2010 ⁴³	-	-	-	-	8,0	-	-
FANTIN, 2009 ³⁶	-	-	-	-	40,0	-	-
YAGCI, 2009 ⁴⁴	-	-	-	-	42,8	-	-
CALATAYUD, 2008 ⁵²	0,0	68,8	-	-	90,0	-	-
MIRO, 2005 ⁴⁹	-	-	-	-	-	-	1,7
HERRERA, 2004 ⁴¹	-	-	-	-	4,1	-	-
VALVERDE, 2004 ⁵⁰	-	50	-	-	53,5	-	5,5
NEUHAUSER, 2003 ⁴⁰	-	-	-	-	3,0	-	-
KARLOWSKY, 2003 ³⁵	0,0	18,6	-	-	-	-	-
ZAIDI, 2003 ⁴²	-	-	-	-	18,5	-	-
MIRELIS, 2003 ⁴⁸	-	-	-	-	-	-	2,1
PEREA, 1999 ³⁷	-	-	-	-	32,0	-	-
CATARRALA, 1996 ³	0,0	70,0	0,0	0,0	40,0	0,0	-

Fuente: Formulario de registro
Elaborado por: La Autora

Mediante hisopado rectal se aisló *Escherichia coli* fecal presentando resistencia frente a algún antibiótico en el 56,4% (n=55); la mayor resistencia se observó a trimetoprim sulfametoxazol (50,9%), Catarrala en 1996, mencionó cifras superiores al 70% en pacientes con cáncer³, Karlowsky en el 2003, en su estudio realizado en pacientes de cuidados intensivos críticos y no críticos sin cáncer, mostró porcentajes de resistencia de *Escherichia coli* fecal frente a

trimetoprim sulfametoxazol alrededor de 18.6 %³⁵. Briceño en el 2010, reportó en pacientes neutropénicos con cáncer resistencia de *Escherichia coli* fecal frente a trimetoprim sulfametoxazol hasta del 68,8%⁵².

Se presentó en este estudio resistencia frente a amoxicilina – ácido clavulánico (30,9%), ceftazidima (16,4%), cefotaxima (16,4%), siendo una cifra alta si se compara con otros estudios como el de Catarrala que en 1996 en el que reporta 0% de resistencia frente a estos antibióticos³, en el 2003 Karlowsky reportó en pacientes de unidades de cuidados intensivos críticos porcentajes de resistencia frente a ceftazidima hasta del 3% , en tanto que en pacientes no críticos reportó resistencia frente a ceftazidima hasta del 1,7%, en el caso de cefotaxima en pacientes críticos sin cáncer se indicó porcentajes de resistencia del 2,3% y en pacientes no críticos 0,6%³⁵.

La resistencia frente a ciprofloxacina fue del 14,5%, en menor grado si se compara con aquellos pacientes con cáncer que recibieron quinolonas donde se han observado cifras de hasta 40% como lo mencionaron Fantin en el 2009³⁶, Perea en 1999³⁷, Hess en el 2011³⁸, Wu en el 2010³⁹ y Catarrala en 1996³.

En pacientes neutropénicos con cáncer Calatayud en el 2008, reportó cifras de resistencia a ciprofloxacina hasta 90%,⁵² en el 2011 Chong indicó cifras de resistencia a fluoroquinolonas cercanas al 70%, en estos dos últimos estudios se relacionó a la profilaxis que reciben con quinolonas. Neuhauser, en el 2003, indicó en pacientes críticos sin diagnóstico de Cáncer porcentajes de resistencia del 3% frente a las quinolonas⁴⁰. En pacientes asintomáticos sanos se ha reportado también resistencia de *Escherichia coli* frente a ciprofloxacina, así Herrera en el 2004, mencionó resistencia cercana al 4,13%⁴¹ y Zaidi en el 2003 mencionó cifras de hasta 18,5%⁴².

Los niños de SOLCA no recibieron tratamiento con quinolonas previamente ni profilaxis con estas; sin embargo presentaron resistencia del 14,5%; así Lastours en el 2010, en su estudio reportó porcentajes del 8%⁴³; Yagci en el

2009, reportó porcentajes de hasta el 42.8% de resistencia de *Escherichia coli* fecal en pacientes que no habían recibido tratamiento con quinolonas, esto refleja la diseminación de cepas de *Escherichia coli* resistente, entre la población; o podría ser el resultado de otras fuentes tales como consumo de carne de ganado que recibe quinolonas.⁴⁴

No se observó resistencia en ningún paciente frente a Imipenem, Meropenem, como en los estudios de Briceño en el 2010⁴⁵, Calatayud en el 2008⁵², Karlowsky en el 2003³⁵ y Catarrala en 1996³.

Se observaron cepas productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en el 10,9% de los casos. La detección de las BLEE se ha considerado como un buen marcador de fenotipo de multiresistencia, ya que en las bacterias que la expresan se ha observado resistencia simultánea a otros antibióticos, como fluoroquinolonas, aminoglucósidos, piperacilina/tazobactam y trimetoprim/ sulfametoxazol.^{45, 46, 47} En este estudio el estado de portador de *Escherichia coli* productor de BLEE es más alto que aquellos encontrados entre poblaciones diferentes, no neutropénicas, en años anteriores como lo indica el estudio de Mirelis en el 2003, de Miró en el 2005 y Valverde en el 2004, incluyendo pacientes hospitalizados, voluntarios de salud, pacientes ambulatorios.^{48, 49, 50}; aunque Rahman en el 2011, reportó la presencia de cepas productoras de BLEE en el 63,3% entre personas saludables⁵¹.

Es necesario considerar que los beta lactámicos tales como la ceftazidima y el cefepime, que son frecuentemente utilizados en el tratamiento de neutropenia febril, no deberían ser administrados en pacientes portadores de *Escherichia coli* fecal con cepas BLEE⁵².

No se encontró relación estadísticamente significativa para la edad y la presencia de resistencia en *Escherichia coli*.

La presencia de neutropenia se asoció a la presencia de cepas productoras de BLEE ($p=0,01$ RP= 1,4); Calatayud en el 2008, en estudios realizados en

pacientes neutropénicos con cáncer, también encontró asociación entre la presencia de neutropenia y la presencia de cepas productoras de BLEE. La presencia de cepas productoras de BLEE en nuestro estudio, en los niños en general, fue del 10,9%; en tanto que considerando solo niños neutropénicos, fue el 28,6% de los casos, en el estudio de Calatayud la prevalencia fue del 31,8%.⁵²

Con referencia al consumo de antibióticos, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el consumo de antibióticos en el último mes y la presencia de cepas de *Escherichia coli* fecal productoras de BLEE ($p=0,01$ RP= 1,429), esto concuerda con estudios previos como el de Oteo en el 2010, donde se indicó como factor de riesgo principal para la presencia de *Escherichia coli* productora de BLEE el uso reciente de agentes antimicrobianos⁵³, en tal virtud este alto porcentaje de cepas productoras de BLEE, están relacionadas al frecuente uso de antibióticos en esta población.⁵²

La presencia de cepas productoras de BLEE se asoció de manera estadísticamente significativa ($p= 0,001$ RP=1,3) a la hospitalización de los niños en el último mes, así como a la hospitalización de los niños en los últimos 6 meses ($p= 0,041$ RP= 1,2).

En esta investigación encontramos asociación significativa entre la presencia de cepas productoras de BLEE y la resistencia simultánea a otros antibióticos, ceftazidima, cefotaxima y a ciprofloxacina, lo que implica la multiresistencia dada por la presencia de plásmidos que conllevan genes de resistencia para otro tipo de antibióticos, así se ha reportado multiresistencia de cepas productoras de BLEE a quinolonas por ejemplo⁵⁴,⁵⁵,⁵².

Es necesaria continuar la vigilancia para identificar oportunamente los cambios en el perfil de resistencia de los patógenos causantes de infecciones graves y para supervisar las tendencias en los patrones de sensibilidad que ayudarían a conocer la epidemiología bacteriana local y a crear protocolos de tratamiento empírico adecuado⁴⁵.

Al considerar un esquema antibiótico profiláctico para disminuir las cepas de *Escherichia coli* fecal, se corre el gran riesgo del desarrollo de resistencia frente a los antibióticos utilizados, es necesario recalcar que estudios y revisiones recomiendan la profilaxis con quinolonas como levofloxacina durante el periodo de neutropenia ya que podría tener un impacto beneficioso en la morbilidad y la mortalidad asociada a la infección, se reducen los procesos febriles y las infecciones bacterianas, aunque se requiere el monitoreo continuo del perfil de sensibilidad y resistencia de los gérmenes gram negativos para la detección temprana de la pérdida de la eficacia de la profilaxis^{56, 57}; sin embargo es necesario considerar que en estudios realizados en hospitales con alta prevalencia de resistencia a las quinolonas la profilaxis en pacientes con leucemia y neutropenia febril no ha demostrado prevenir los episodios febriles, sin existir ningún impacto en la mortalidad⁵⁸.

9.1. PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN PACIENTES CON CÁNCER Y NEUTROPENIA

Las infecciones bacterianas son la principal causa de mortalidad y morbilidad en pacientes con leucemia quienes presentan neutropenia luego del tratamiento quimioterápico.

Existen meta-análisis que han mostrado que la profilaxis antibiótica en pacientes neutropénicos reduce la mortalidad, los episodios de neutropenia febril y las infecciones bacterianas. Se ha mencionado el uso de ciprofloxacina o levofloxacina para la profilaxis, considerando además el espectro de ciprofloxacina contra *Pseudomonas aeruginosa* y la levofloxacina contra bacterias grampositivas. El trimetoprim sulfametoxazol, utilizado en épocas anteriores como profilaxis, actualmente no se considera dada la disminución de la sensibilidad en las últimas dos décadas alrededor del mundo⁵⁷.

Gafter -Gvili et al. en el 2005, en un meta-análisis presentó que la antibiótico profilaxis disminuía el riesgo para la muerte comparando con placebo o la no intervención (RR=0,67 IC=0,55-0,81), se mostró además que la profilaxis con

fluoroquinolonas reducían los riesgos de todas las causas de mortalidad (RR=0,52 IC=0,35-0,77), así como la mortalidad relacionada a infección, fiebre, infecciones clínicamente documentadas e infecciones microbiológicamente documentadas, en pacientes con leucemia aguda o en aquellos que están recibiendo quimioterapia en trasplante de médula ósea la profilaxis con quinolonas disminuyó el riesgo de muerte en un 33%, (IC= 2-54%), siendo la mayoría pacientes con cáncer hematológico.⁵⁹

En otro meta-análisis realizado por Gafter-Gvili en el mismo año, presenta la disminución del riesgo de muerte comparado con placebo no intervención (RR=0,66 IC= 0,54-0,81), así como la disminución significativa en el riesgo de infección relacionada a la muerte (RR=0,58, IC=0,45-0,74) y la ocurrencia de fiebre (RR=0,78, IC=0,75-0,82) siendo la mayoría de pacientes estudiados aquellos con cáncer hematológico, se plantea la necesidad de profilaxis en estos pacientes.⁶⁰

Bucaneve en el 2005, en un estudio randomizado controlado que incluía pacientes en quienes se esperaba neutropenia por más de 7 días (leucemia aguda y en trasplante de médula ósea), la profilaxis con levofloxacina mostró un RR=0,54 , con un IC =0,25 -1,16 para la mortalidad comparada con el grupo placebo; aunque disminuyendo de manera estadísticamente significativa la presentación de episodios febriles y las infecciones bacterianas.⁶¹

En el 2008, Imran, en un meta-análisis mostró una disminución consistente aunque no estadísticamente significativa en la mortalidad, con la profilaxis con fluoroquinolonas (4,5% vs 3.9% RR=0,76 IC=0,54-1,08 P=0,13), siendo significativo para la disminución de episodios febriles (RR=0,76 IC=0,55-1.03 P=0,08), planteándose la posibilidad del uso de levofloxacina para disminuir los episodios febriles en pacientes hematológicos neutropénicos y con trasplante de médula ósea.⁶²

Varios son los inconvenientes planteados en torno al uso de profilaxis con fluoroquinolonas, como: el costo del tratamiento, su toxicidad y principalmente el desarrollo de resistencia ante el antibiótico.⁶³

Se ha mencionado la emergencia de la resistencia a la fluoroquinolona. El desarrollo de la resistencia se plantea en 3 niveles: colonización, infecciones con microorganismos resistentes en pacientes neutropénicos, afectando la salud y supervivencias y por último cambios en la flora de la sala o unidad en la que este práctica que se adopte, lo cual podría perjudicar a otros los pacientes, y un cambio en la resistencia a las fluoroquinolonas en la población en general.

Es importante considerar el desarrollo de la resistencia a las fluoroquinolonas entre *Escherichia coli* y las bacterias gramnegativas, así como entre las bacterias grampositivas y el *clostridium difficile*.

Varios estudios, como el de Cullen en el 2005, han demostrado que pacientes que recibían profilaxis con fluoroquinolonas no desarrollaron más infecciones por patógenos resistentes al antibiótico que quienes recibían placebos (RR=1,04 IC =0,73-1,5).⁶⁴ En el 2011, Chong demostró que la profilaxis con quinolonas no inducen un incremento significativo en el crecimiento de bacterias resistentes a la quinolona y multiresistentes, sin embargo al discontinuar la profilaxis se podría inducir en un dramático incremento del crecimiento de bacterias gram negativas incluyendo productoras de BLEE.⁶⁵

En meta-análisis realizados, como el realizado por Gafer- Gvili et al, en el 2007, se ha mencionado también que los pacientes tratados con quinolonas tienen un incremento no significativo en la colonización por bacterias resistentes a las quinolonas (RR=1,68 IC=0,71-4,0), no hubo diferencia en la proporción de pacientes que desarrollaron infecciones causada por bacterias resistentes a las quinolonas; así como no hubo diferencia en el número de pacientes que desarrollaron infecciones causadas por bacterias gramnegativas resistentes a quinolonas o por bacterias grampositivas resistentes a las

quinolonas.⁶⁶ Las quinolonas no incrementan el porcentaje de infecciones resistentes a estas, cuando se desarrollan el 1/3 de infecciones son resistentes a las quinolonas, por lo que estas no deberían ser administradas como tratamiento empírico a pacientes que recibieron profilaxis con quinolonas.

Otros estudios, como el de Catarrala en 1996, han demostrado la emergencia de *Escherichia coli* resistente a las fluoroquinolonas en exámenes de heces de 35% de pacientes con cáncer que recibían profilaxis con fluoroquinolonas, en un promedio de 10 días de recibir el antibiótico (rango de 3 a 35 días)³, indicando que los cambios en la susceptibilidad ocurre en un corto tiempo. Kern et al, en el 2005, mostró que en los 6 meses de reinstitución de profilaxis con fluoroquinolonas, los porcentajes de resistencia de *Escherichia coli* causando bacteriemia en pacientes con cáncer incrementó del 15 al 50%.⁶⁷

Es necesario considerar que la resistencia a fluoroquinolonas en enterobacterias proviene principalmente de mutaciones en genes de topoisomerasa o cambios en la expresión de “efflux pumps”; pudiendo ser transmitidos horizontalmente por plásmidos pudiendo alcanzar además un espectro betalactamasa extendido.^{68, 69}

Aunque el consumo de fluoroquinolonas ha provocado un fuerte aumento de estreptococo *pneumoniae* resistente a estas, es de gran preocupación para pacientes con o en riesgo de neutropenia febril, la asociación entre el uso y desarrollo de *Estafilococo aureus* meticilino resistente (SARM) y grupo de estreptococos viridans resistentes a quinolonas.

Se ha asociado la profilaxis con quinolonas a infecciones graves producidas por *clostridium difficile*, con altos porcentajes de mortalidad (OR=3,9 IC=2,65-4,47),^{70, 71} reportándose además la aparición de cepas de *clostridium difficile* resistente a las fluoroquinolonas; aunque recientes meta análisis no han mostrado asociación⁵⁷.

Se ha establecido los potenciales costos y consecuencias de la resistencia a la fluoroquinolonas.⁷² Si bien la profilaxis con fluoroquinolonas reduce el número de episodios febriles e infecciones, estos a su vez disminuyen los costos que representarían las terapias antibióticas empíricas, el costo de hospitalización del paciente y los días perdidos de trabajo de los padres por enfermedad del paciente, ante esta ponencia se sitúa la posición de que al desarrollarse neutropenia febril en pacientes que están recibiendo profilaxis, no puede utilizarse quinolonas en el tratamiento, debiendo cambiarse el protocolo antibiótico a ser utilizado^{60, 72} iniciándose con carbapenémicos⁷³. Es importante mencionar que el desarrollo de la resistencia es temprano alrededor de un mes, persistiendo la colonización hasta después del término de la profilaxis.

Producida la resistencia especialmente en la flora intestinal, se podría extender la resistencia a otras bacterias como SARM, *Pseudomonas aeruginosa*, que en el futuro afectaría a la población hospitalaria en general, contribuyéndose a incrementos en la mortalidad. Además la presencia se produciría infecciones por organismos resistentes a las fluoroquinolonas, relacionados a mucositis y catéteres venosos centrales.

Frente a lo expuesto ha surgido quienes documentan y apoyan la profilaxis con fluoroquinolonas durante los periodos de neutropenia, y aquellos que considerando principalmente el desarrollo de resistencia, se oponen, resaltando la limitación de los meta-análisis debido a la calidad de los estudios disponibles, el tamaño y duración de los mismos⁷², aunque se reconoce el meta-análisis realizado por Gafter Gvili et al., como lo suficientemente objetivo para plantear la profilaxis en pacientes de alto riesgo con cáncer hematológico.

En el 2010 la Sociedad Americana de Infectología, en base a la información disponible estableció las guías prácticas para el uso de agentes antimicrobianos en pacientes neutropénicos con cáncer, en donde se indica la profilaxis con fluoroquinolonas se debe considerar para pacientes con alto riesgo de desarrollar neutropenia febril como son aquellos con neutropenia

anticipada prolongada, más de 7 días de duración , y profunda RAN menor de 100 cel./mm^3 .⁷⁴.

Las quinolonas recomendadas comprenden levofloxacin o ciprofloxacina, siendo preferida la levofloxacin en riesgo incrementado de mucositis orales relacionadas a estreptococo del grupo viridans. Siendo necesario una vigilancia epidemiológica de los bacilos gram negativos. Sin ser recomendable administrar profilaxis en pacientes con bajo riesgo⁷⁴.

Además Slavin en el 2011, indica que cuando la prevalencia de resistencia a las fluoroquinolonas en *Escherichia coli* en los pacientes se acerca al 20%, la profilaxis es poco eficaz⁷².

En niños el uso de fluoroquinolonas es más controvertido por la posible toxicidad músculo esquelética observada en animales, varios estudios no han evaluado la relación riesgo-beneficio de las fluoroquinolonas profilaxis en los niños, pudiendo ser razonable utilizarlos en situaciones de alto riesgo, como los trasplantes alogénicos o la terapia de inducción para la leucemia aguda.^{74, 75}.

Pocos estudios se han realizado en niños, la Sociedad Italiana de Oncohematología en el 2003, realizó un estudio en relación de la quimioprofilaxis con amoxicilina/ácido clavulánico, sin que exista diferencia estadísticamente significativa con el grupo placebo⁷⁶; es por esta situación que en el Consenso Latinoamericano de la Sociedad de Infectología Pediátrica del 2011, no se recomienda profilaxis con antibióticos.

En virtud de lo expuesto, considerando los estudios presentados en torno a la profilaxis con fluoroquinolonas en pacientes neutropénicos con cáncer, así como los potenciales costos y riesgos que significa la emergencia de la resistencia a las fluoroquinolonas, sentimos la necesidad de la realización de estudios en niños, así como la revisión sistemática de los mismos.

Pese a esta situación, es necesario considerar la necesidad de implementar la profilaxis en pacientes con alto riesgo de desarrollar neutropenia febril, es decir aquellos con una neutropenia esperada mayor a 7 días y con neutropenia profunda, como lo son los niños que reciben quimioterapia en la etapa de inducción de la leucemia aguda y los niños expuestos a trasplante de células madres, como lo recomienda en el 2010 la Sociedad Americana de Infectología en el 2011 el Consenso de Expertos de Expertos en Australia.

Para la implementación de esta estrategia es necesaria establecer la línea de base del perfil de sensibilidad de *Escherichia coli* y demás bacterias, enterobacterias, estafilococo *aureus* meticilino resistente (SARM), *clostridium difficile*, frente a la ciprofloxacina o levofloxacina.

El porcentaje de resistencia a ciprofloxacina observada en este estudio para *Escherichia coli* es del 14,5%, pudiendo ser una población apta para el inicio de quimioprofilaxis con quinolonas, considerando las recomendaciones dadas por Slavin, (resistencia menor al 20% en la población). Siendo de suma importancia la vigilancia epidemiológica posterior de la sensibilidad de los gérmenes ya citados.

Podría ser de uso la ciprofloxacina, ya que esta se ha asociado a disminución en la mortalidad, se menciona dosis para pacientes adultos entre 500 mg -750 mg diarios y en el caso de la levofloxacina 500 mg diarios⁵⁷ En los pacientes pediátricos debe administrarse estos antibióticos según el peso del paciente o la superficie corporal. No existen estudios al respecto en niños.

El inicio de la profilaxis podría realizarse al inicio de la quimioterapia o con la aparición de la neutropenia, requiriendo determinaciones frecuentes del conteo de neutrófilos, suspendiéndose al culminar el periodo de neutropenia, o cuando los pacientes desarrollen fiebre, debiéndose iniciar entonces el protocolo para neutropenia febril^{57,74}.

10. CONCLUSIONES

Al término del presente proyecto de investigación, consideramos necesario realizar las siguientes conclusiones:

- La mitad de los niños con diagnóstico de leucemia presentaron *Escherichia coli* resistente a algún tipo de antibiótico, la mitad de los casos fue resistente a trimetoprim sulfametoxazol, la tercera parte es resistente a amoxicilina ácido clavulánico, el 16,4% presentó resistencia a ceftazidima, cefotaxima. Existe resistencia a ciprofloxacina en un 14,5%, pese al no uso de quinolonas en estos pacientes.
- Existen cepas de *Escherichia coli* fecal productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en el 10,9% de los casos, asociado a la administración previa de antibióticos, presencia de neutropenia, neutropenia febril, así como a la hospitalización de los niños en el último y en los 6 meses previos. Se encontró asociación significativa entre la presencia de cepas productoras de BLEE y la resistencia simultánea a ciprofloxacina, lo que implica la presencia de multiresistencia. En presencia de *Escherichia coli* fecal con cepas BLEE no debe administrarse ceftazidima o cefepime para el tratamiento de neutropenia febril.
- Es necesaria la vigilancia continua del perfil de sensibilidad de *Escherichia coli*, para identificar oportunamente los cambios, las tendencias, así como crear protocolos de tratamiento empírico adecuado.
- Se podría considerar el uso de profilaxis con fluoroquinolonas en los pacientes con alto riesgo de desarrollar neutropenia febril, aquellos con neutropenia prolongada predecible y profunda, como aquellos en la etapa de inducción o aquellos sometidos a trasplante de células madres.

11. RECOMENDACIONES

Ante la existencia de *Escherichia coli* con cepas productoras de BLEE, sería recomendable la restricción del uso de cefalosporinas de tercera generación como estrategia exitosa en la disminución de la prevalencia de BLEE, así como el estricto manejo del lavado de manos y la implementación de barreras de contacto y desinfección, sin la restricción de antibióticos, que también ha contribuido a la reducción de las BLEE en el ámbito hospitalario, aunque el impacto ha sido de menor magnitud que con la restricción de cefalosporinas de tercera generación^{45,47,77}.

En niños portadores de cepas de *Escherichia coli* fecal productoras de BLEE, no se debe administrar ceftazidima o cefepime en el tratamiento de la neutropenia febril.

Es necesaria la vigilancia epidemiológica de *Escherichia coli* fecal, para identificar oportunamente los cambios en el perfil de resistencia de los patógenos causantes de infecciones graves y para supervisar las tendencias en los patrones de sensibilidad que ayudarían a conocer la epidemiología bacteriana local y a crear protocolos de tratamiento empíricos adecuados⁴⁵.

Es necesaria la realización de estudios que comprueben o no la eficacia de la profilaxis con fluoroquinolonas en niños, así como dosis a establecerse.

Se podría considerar el esquema antibiótico profiláctico para disminuir las cepas de *Escherichia coli* fecal, en aquellas poblaciones en riesgo como: neutropenia prolongada predecible y profunda, en la etapa de inducción o aquellos sometidos a trasplante de células madres ya mencionadas; considerando el gran riesgo de la emergencia de la resistencia, es de gran necesidad la vigilancia epidemiológica de las bacterias gram negativas especialmente enterobacterias.



En los pacientes portadores de *Escherichia coli* fecal BLEE o aquellos en quienes se ha aislado BLEE en hemocultivos, debería ser reportado en los antecedentes dentro de la historia clínica, para el aislamiento y la terapia.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Jeong, H., Bae, L., Shin, J., Kim, S., Chang, C., et al. Fecal Colonization of Enterobacteriaceae Carrying Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Determinants in Korea. . *Microb Drug Resist.* 2011 Aug 10. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21830908#>
2. Bartoloni, A., Pallecchi, L., Fiorelli, C., Di Maggio, T., Fernandez, C., et al. Increasing Resistance in Commensal *Escherichia coli*, Bolivia and Peru. *Emerg Infect Dis.*14(2): 338–340. 2008 . Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2600201/>
3. Catarrala Jordi et al. Emergence of fluoroquinolone-Resistant *Escherichia coli* in Fecal Flora of Cancer Patients receiving Norfloxacin prophylaxis. *Antimicrobial Agents and chemotherapy.* *Antimicrob. Agents Chemother.* 40(2):503-505. 1996.
4. Donskey, C. The Role of the Intestinal Tract as a Reservoir and Source for Transmission of Nosocomial Pathogens. *Clinical Infectious Diseases* 39:219–26. 2004. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15307031>
5. Bow E, Rayner E, Louie T. Comparison of norfloxacin with cotrimoxazole for infection prophylaxis in acute leukemia. The trade-off for reduced gram-negative sepsis. *Am. J. Med.* 84: 847–854. 1988. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3284340>
6. Jansen, J., Cromer, M., Akard, L., Black, J., Wheat, L., Allen, S. Infection prevention in severely myelosuppressed patients: a comparison between ciprofloxacin and a regimen of selective antibiotic modulation of the intestinal flora. *Am. J. Med.* 96:335–341.1994. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8166152>
7. Jiménez, M., Orozco, L., Rueda, E., Suárez, A. Epidemiología de la leucemia Linfoblástica aguda en pediatría: incidencia, mortalidad y asociaciones causales *Salud UIS* 39: 116-123. 2007. Disponible en : <http://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis/article/view/428>

8. Ferlay, J., Bray, F., Pisani, P., Parkin, D., Globocan, M. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. *Ann Oncol* 18: 581-592. 2007. Disponible en : <http://www.who.int/cancer/resources/incidences/en/>
9. Pitout JD. Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices. *Drugs* ;70(3):313-33. 2010. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20166768>.
10. Bow EJ. Chapter 5: Infectious complications in patients receiving cytotoxic therapy for acute leukemia: history , background and approaches to management . In *Management of infection in Oncology patients*. London 2003; 71-104. Disponible en : http://umanitoba.ca/faculties/medicine/units/medical_microbiology/faculty/bow.html
11. Liang, Z., Li, L., Wang, Y., Chen, L., Kong, X., et al. Molecular Basis of NDM-1, a New Antibiotic Resistance Determinant. *PLoS ONE* 6(8): e23606. 2011. Disponible en: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0023606>
12. MPhil, K., Toleman, M., Walsh, T., Bagaria, J., Butt, F., et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study . *The Lancet Infectious Diseases*. 10(9): 597-602. 2010. Disponible en : [http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(10\)70143-2/abstract](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(10)70143-2/abstract)
13. Chen, C., et al. Eídemiology of bloodstream infections in patients with haematological malignancies with and without neutropenia. *Epidemiol Infect.*; 138(7):1044-51. 2010. Disponible en <http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19941686>.
14. Chegurián, ML. et al. Prevalence and antimicrobial susceptibility patterns of microorganismos causing bacteremia and fungemia in pediatric oncology patients. *Rev Argent Microbiol*. 40(2): 111-5. 2008. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18705494>.

15. Sun, Y., Zhao, Q. Distribution and drug resistance of pathogenic bacteria strains in nosocomial infection in Sun Yat sen University Cancer Center from 2006 to 2007. *Al Zheng*. 28(5):543-8. 2009. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19624887>
16. Ye, Q., Xu, X., Zheng, Y., Chen, X. Etiology of septicemia in children with acute leukemia: 9-year experience from a children's hospital in China. *J Pediatr Hematol Oncol*. 33(5):e186-91. 2011. Disponible en : <http://www.mendeley.com/research/etiology-septicemia-children-acute-leukemia-9year-experience-childrens-hospital-china/>
17. Van den Bruel, A., Thompson, M., Haj-Hassan, T., Stevens, R., Moll, H., Lakhanpaul, M., Mant, D. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. *BMJ* 342:d3082. 2011. Disponible en : <http://www.bmj.com/content/342/bmj.d3082>
18. Levy, S., Marshall, B., Schleuderberg, S., High frequency of antimicrobial resistance in human fecal flora. *Antimicrob Agents Chemother* 32:1801-6. 1988. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC176022/?tool=pubmed>
19. Oteo J, Pérez-Vázquez M, Campos J. Extended-spectrum [beta]-lactamase producing *Escherichia coli*: changing epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis*. 2010 Aug;23(4):320-6. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20614578>
20. Namboodiri, S., Opintan, J., Lijek, R., Newman, M., Okeke, I. Quinolone resistance in *Escherichia coli* from Accra, Ghana *BMC Microbiology* 11:44. 2011. Disponible en : <http://www.biomedcentral.com/1471-2180/11/44>
21. Hammond, S., Baden, L. Antibiotic prophylaxis for patients with acute leukemia. *Leuk Lymphoma*. 49(2):183-93. 2008 Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18231904>
22. Tafur, J. Torres, J., Villegas, M. Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. *CIDEIM*, 12(3):217-226. 2008 Disponible en :

- http://www.revistainfectio.org/site/Portals/0/volumen%2012_3/MECANISMOS%20DE%20RESISTENCIA.pdf
23. Calvo, J., Cantón, R., Fernández, F., Mirelis, B., Navarro, F. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en gramnegativos Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2011. SEIMC 2011 ISBN-978-84-615-1530-1. Disponible en : <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/cap38.asp>
24. Vila, J., Marti, S., Sanchez, J., Porins, efflux pumps and multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 59:1210-5. 2007. Disponible en : <http://jac.oxfordjournals.org/content/59/6/1210.full>
25. Cavaco, L., Frimodt, N., Hasman, H., Guardabassi, L., Nielsen, L., Aarestrup, F. Prevalence of quinolone resistance mechanisms and associations to minimum inhibitory concentrations in quinolone-resistant *Escherichia coli* isolated from humans and swine in Denmark. *Microb Drug Resist.* 14:163-9. 2008. Disponible en: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/mdr.2008.0821>
26. Pelayo, R., Linfopoyesis temprana y leucemia aguda linfoblástica infantil. *Rev Hematol Mex* 12(1):78-80. 2011. Disponible en: <http://nietoeditores.com.mx/download/hematologia/suplemento/SUPLEMENTO1,2011/Hematologia%20supl%201/Hemato.%20supl%201.30%20LINFOPOYESIS.pdf>
27. Posligua, K. Protocolo de Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento de Leucemia Linfoblástica Aguda. 2010. Disponible en <http://www.solca.med.ec/>.
28. Santolaya, M., Rabagliati, R., Bidart, T., Payá, E., Guzmán, A., Morales, R. Consenso de manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. *Rev Chil Infect.* 22: 79-111. 2005. Disponible en <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v22s2/art01.pdf>
29. Hughes, W., Armstrong, D., Bodey, G., Bow, E., Brown, A., Calandra, T. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients

- with cancer. *Clin Infect Dis.* 34: 730-51. 2002. Disponible en : <http://cid.oxfordjournals.org/content/34/6/730.short>
30. Rolston, K. The Infectious Diseases of America Guidelines for the use of antimicrobial agents in patients with cancer and neutropenia: Salient features and comments. *Clin Infect Dis.* 39: 544-8. 2004. Disponible en : http://cid.oxfordjournals.org/content/39/Supplement_1/S44.abstract
31. López, P., López, E. Neutropenia Febril en Pediatría . Asociación Colombiana de Infectología. 12(1): 290-297. 2008. Disponible en : http://www.revistainfectio.org/site/Portals/0/volumen12_1/nuemro1/neutropenia%20febril%20en%20pediatr%C3%ADa%20art%206.pdf
32. Paganini, H., Santolaya, E. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev Chil Infect;* 28(1): 10-38. 2011. Disponible en : http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-10182011000400003&script=sci_arttext
33. Coyle , M. Manual de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana. American Society for Microbiology. 2005. Disponible en : http://www.paho.org/spanish/ad/ths/ev/labs_sucep_antimicro.pdf
34. Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio. Normas para realizar las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos con discos. Norma aprobada, 10ma. Wayne, Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009. Disponible en: http://www.redbioquimicasf.com.ar/redes/whonet/m02_a10_new.pdf
35. Karlowsky, J., Jones, M., Thornsberry, C., Friedland, I., Sahn, D. Trends in Antimicrobial Susceptibilities among Enterobacteriaceae Isolated from Hospitalized Patients in the United States from 1998 to 2001. *Antimicrob. Agents Chemother.* 47(5):1672. 2003. Disponible en: <http://aac.asm.org/content/47/5/1672.short>
36. Fantin, B., Duval, X., Massias, L., Alavoine, L., Chau, F., Retout, S., Andremont, A., Mentré, F. Ciprofloxacin Dosage and Emergence of Resistance in Human Commensal Bacteria. *J Infect Dis.* 200(3): 390-

398. 2009. Disponible en :
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19563257>.
37. Perea, S., Hidalgo, M., Arcediano, A., et al. Incidence and clinical impact of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in the faecal flora of cancer patients treated with high dose chemotherapy and ciprofloxacin prophylaxis. *J Antimicrob Chemother* 44:117-20. 1999. Disponible en :
<http://jac.oxfordjournals.org/content/44/1/117.full>
38. Hees, B., Tersmette, M., Willems, R., Jong, B., Biesma, D., Hannen, E., Molecular analysis of ciprofloxacin resistance and clonal relatedness of clinical *Escherichia coli* isolates from haematology patients receiving ciprofloxacin prophylaxis. *J Antimicrobial Chemotherapy*. 66(8):1739-1744. 2011. Disponible en :
<http://jac.oxfordjournals.org/content/66/8/1739.short>
39. Wu B, Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic model-based combination therapy approach to target antibiotic resistant populations emerged from ciprofloxacin exposure. *Pharmazie*. 2010 Jun;65(6):417-20. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20614689>
40. Neuhauser, M., Weinstein, R. Antibiotic Resistance Among Gram-Negative Bacilli in US Intensive Care Units Implications for Fluoroquinolone, *JAMA*. 289:885-888. 2003. Disponible en :
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12588273>
41. Herrera M. L., Vargas A., Pérez C., Moya T.. Portadores pediátricos asintomáticos de Enterobacteriaceae con resistencia a la ciprofloxacina. *Rev. méd. Hosp. Nac. Niños (Costa Rica)* [revista en la Internet]. 2004 Disponible en:
http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1017-85462004000200002&lng=es
42. Zaidi, M., Zamora, E., Diaz, P., Tollefson, L., Fedorka, P., Headrick, M. Risk Factors for Fecal Quinolone-Resistant *Escherichia coli* in Mexican Children. *Antimicrob. Agents Chemother*. 47 (6): 1999-2001. 2003. Disponible en : <http://aac.asm.org/content/47/6/1999.full.pdf>

43. Lastours V, Chau F, Tubach F, Pasquet B, Ruppé E, Fantin B . Independent behavior of commensal flora for carriage of fluoroquinolone-resistant bacteria in patients at admission. *Antimicrob Agents Chemother.* 54(12):5193-200. 2010. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20876373>
44. Yagci, D., Yoruk, F., Azap, A., Memikoglu, O. Prevalence and Risk Factors for Selection of Quinolone-Resistant *Escherichia coli* Strains in Fecal Flora of Patients Receiving Quinolone Therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 53(3): 1287-1289. 2009. Disponible en : <http://aac.asm.org/content/53/3/1287>
45. Briceño, D., Correa, A., Valencia, C., Torres, J., Pacheco, R., Montealegre, M., Ospina, D., Villegas, M. Actualización de la resistencia a antimicrobianos de bacilos Gram negativos aislados en hospitales de nivel III de Colombia: años 2006, 2007 y 2008. *Biomédica.* 30(3): 371-381. 2010.
Disponible en: <http://redalyc.uaemex.mx/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=84316250010>
46. Livermore, D., Woodford, N. The β -lactamase threat in Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* and *Acinetobacter*. *Trends Microbiol.* 14:413-20. 2006. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16876996>
47. Schwaber ,J., Navon, S., Schwartz, D., Carmeli, Y. High levels of antimicrobial coresistance among extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 49:2137-9. 2005. Disponible en : <http://aac.asm.org/content/49/5/2137.full>
48. Mirelis, B., Navarro, F., Miró, E., Mesa, R., Coll, R., Prats, G. Community transmission of extended-spectrum betalactamases. *Emerg. Infect. Dis.* 9:1024-1025. 2003. Disponible en : http://findarticles.com/p/articles/mi_m0GVK/is_8_9/ai_106647690/
49. Miró, E., Mirelis, B., Navarro, F., Rivera, A., Mesa, R., Roig, M., Gómez, L., Coll, P. Surveillance of extended-spectrum beta-lactamases from clinical samples and faecal carriers in Barcelona, Spain. *J. Antimicrob.*

- Chemother. 56:1152-1155. 2005 Disponible en :
<http://jac.oxfordjournals.org/content/56/6/1152.abstract>
50. Valverde, A., Coque, T., Sánchez M., Rollán, A., Baquero, F., Cantón, R.. Dramatic increase in prevalence of fecal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae during nonoutbreak situations in Spain. *J. Clin. Microbiol.* 42:4769-4775. 2004. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15472339>
51. Rahman, A., El-Sherif, E. High rates of intestinal colonization with extended-spectrum lactamase-producing enterobacteriaceae among healthy individuals. *J Investig Med.* 59(8):1284-6. 2011. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22068018>
52. Calatayud L., Arnan, M., Liñares, J., Dominguez, M., Gudiol, C., Carratalà, J., Batlle, M. Ribera, J., Prospective Study of Fecal Colonization by Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* in Neutropenic Patients with Cancer. *Antimicrob. Agents Chemother.* 52(11):4187-4190. 2008. Disponible en : <http://aac.asm.org/content/52/11/4187.full>
53. Oteo, J., Pérez, M., Campos, J. Extended-spectrum [beta]-lactamase producing *Escherichia coli*: changing epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis.* 23(4):320-6. 2010. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20614578>
54. Peña, C., Gudiol, C., Tubau, F., Saballs, M., Pujol, M., Dominguez, M., Calatayud, L., Ariza, J., Gudiol, F. Risk-factors for acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* among hospitalised patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 12:279-284. 2006. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16451416>
55. Rodríguez, J., Navarro, M., Romero, L. Epidemiología Clínica y Molecular de la *Escherichia coli* Productora de Beta Lactamasas de Espectro Extendido como Causa de Infecciones Nosocomiales o Colonización: Repercusiones para el Control. *Clinical Infectious Diseases* 42(1):37-45, 2006. Disponible en: <http://www.bago.com/BagoArg/Biblio/infectoweb435.htm>

56. Reuter, S., Kern, W., Sigge, A., Döhner, H., Marre, R., Kern, P., Baum, H. Impact of Fluoroquinolone Prophylaxis on Reduced Infection-Related Mortality among Patients with Neutropenia and Hematologic Malignancies . *Clinical Infectious Diseases*. 40(8): 1087-1093. 2005. Disponible en : <http://cid.oxfordjournals.org/content/40/8/1087.full>
57. Leibovici L, Paul M, Cullen M, Bucaneve G, Gafter-Gvili A, Fraser A, Kern WV. Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients: new evidence, practical decisions. *Cancer*. 107(8):1743-51. 2006. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16977651>
58. Ugarte, A., Villasis, A., Hernández, M., Crespo, E., Ruiz G., Sifuentes, J., Ponce A. Fluoroquinolone prophylaxis utility during chemotherapy-induced severe neutropenia in patients with acute leukemia, with fluoroquinolone resistance high prevalence, in a reference hospital in Mexico City. *Rev Invest Clin*. 58(6):547-54. 2006. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17432285>
59. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med*. 21;142(12 Pt 1):979-95. 2005. Disponible en : http://www.annals.org/content/142/12_Part_1/979.abstract
60. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, van de Wetering M, Kremer L, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Oct 19;(4):CD004386. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16235360>
61. Bucaneve, G., Micozzi, A., Menichetti, F., Martino, P., Dionisi, M., Martinelli, G. et al. Levofloxacin to Prevent Bacterial Infection in Patients with Cancer and Neutropenia *N Engl J Med*. 353:977-87. 2005. Disponible en : <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa044097>
62. Imran H, Tleyjeh IM, Arndt CA, Baddour LM, Erwin PJ, Tsigrelis C, Kabbara N, Montori VM. Fluoroquinolone prophylaxis in patients with neutropenia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 27(1):53-63. Epub 2007 Oct 16. 2008. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17938978>

63. Leibovici, L., Paul, M., Cullen, M., Bucaneve, G., Gafter-Gvili, A. Antibiotic Prophylaxis in Neutropenic Patients New Evidence, Practical Decisions *CANCER* 107(8):1743-1751. 2006. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16977651>
64. Cullen M, Steven N, Billingham L, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med.* 353:988–998. 2005. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16148284>
65. Chong Y, Yakushiji H, Ito Y, Kamimura T. Clinical impact of fluoroquinolone prophylaxis in neutropenic patients with hematological malignancies. *Int J Infect Dis.* 15(4):e277-81. 2011 . Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21324723>
66. Gafter-Gvili, A., Paul, M., Fraser, A., Leibovici, L., Effect of quinolone prophylaxis in afebrile neutropenic patients on microbial resistance: systematic review and meta-analysis *.Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 59, 5–22. 2007. Disponible en: <http://jac.oxfordjournals.org/content/59/1/5.full>
67. Kern W, Klose K, Jellen-Ritter A, Oethinger M, Bohnert J, Kern P et al. Fluoroquinolone resistance of *Escherichia coli* at a cancer center: epidemiologic evolution and effects of discontinuing prophylactic fluoroquinolone use in neutropenic patients with leukemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 111–18. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15714332>
68. Wang A, Yang Y, Lu Q, Wang Y, Chen Y, Deng L et al. Presence of *qnr* gene in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* resistant to ciprofloxacin isolated from pediatric patients in China. *BMC Infect Dis.* 8: 68. 2008. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/8/68>
69. Paterson D, Mulazimoglu L, Casellas J, Ko W, Goossens H, Von Gottberg A et al. Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended-spectrum beta-lactamase production in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bacteremia. *Clin Infect Dis* 30: 473–8. 2000. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10722430>

70. Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 353: 2442–9. 2005. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa051639>
71. Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis* 41:1254–60. 2005. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16206099>
72. Slavin, M., Lingaratnam, S., Mileskin, L., Booth, D., Cain, M., Ritchie, D., Wei, A., Thursky, A., Use of antibacterial prophylaxis for patients with neutropenia. *Internal Medicine Journal* 41 102–109. 2011. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1445-5994.2010.02341.x/pdf>
73. Paul M, Andreassen S, Tacconelli E, Nielsen AD, Almasreh N, Frank U et al. Improving empirical antibiotic treatment using TREAT, a computerized decision support system: cluster randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1238–45. Disponible en : <http://jac.oxfordjournals.org/content/58/6/1238.short>
74. Freifeld, A., Bow, E., Sepkowitz, K., Boeckh, M., Ito, J., Mullen, C., Raad, I., Rolston, K., Young, J., Wingard, J., Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 52(4):e56–e93. 2011. Disponible en: <http://cid.oxfordjournals.org/content/52/4/e56.full.pdf+html>
75. Gafter-Gvili A, Paul M, Fraser A, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients. *Isr Med Assoc J* 9: 460–2. 2007.
76. Castagnola E, Boni L, Giacchino M, Cesaro S, De-Sio L, Garaventa A. Infectious Diseases Study Group of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology: A multicenter randomized, double-blind placebo controlled trial of amoxicillin clavulanate for the prophylaxis of fever and infection in neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis*



J 2003; 22: 359-65. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12690278>

77. Rahal, J., Urban, C., Horn, D., Freeman, K., Segal-Maurer, S., Maurer, J.
Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin
resistance in nosocomial Klebsiella. JAMA. 280:1233-7. 1998.

13. ANEXOS

13.1. FORMULARIO DE REGISTRO.

UNIVERSIDAD DE CUENCA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS POSTGRADO DE PEDIATRÍA CARACTERIZACIÓN DE ESCHERICHIA COLI NO PATÓGENA. SOLCA CUENCA. 2011		
PERFIL DEL NIÑO		
NOMBRE:		
NÚMERO DE REGISTRO:.....		
FECHA...../...../.....		
1	EDAD	
2	SEXO	1. Femenino. 2. Masculino.
3	PROCEDENCIA	1. Azuay. 2. Cañar. 3. El Oro. 4. Loja. 5. Otras....
4	DIAGNÓSTICO	1. Linfoblástica Aguda. 2. Mieloides Aguda. 3. Mieloides Crónica. 4. Ambiguo.
5.	FASE DE TRATAMIENTO	1. Inducción. 2. Consolidación. 3. Continuación. 4. Vigilancia. 5. Remisión Completa. 6. Mantenimiento.
6.	NEUTROPENIA EN LOS ÚLTIMOS 30 DÍAS	1. Si. 2. No.
7	NEUTROPENIA FEBRIL EN LOS ÚLTIMOS 30 DÍAS	1. Si. 2. No.
8	HEMOCULTIVO POSITIVO	1. Si.. 2. No.
9	GERMEN AISLADO	1. Escherichia coli 2. Estafilococo aureus 3. Otro.....
10	ANTIBIOTICOTERAPIA EN LOS ULTIMOS 30 DÍAS	1. Si 2. No.
11	TIPO ANTIBIÓTICO UTILIZADO	1. Tms Smx 2. Amikacina 3. Ceftazidima Otros...
12	E. coli - TMS SMX	1. Resistente 2. Sensible
13	E. coli - AMOXICILINA ÁCIDO CLAVULÁNICO	1. Resistente 2. Sensible
14	E. coli - IMIPENEM	1. Resistente 2. Sensible
15	E. coli - MEROPENEM	1. Resistente 2. Sensible
16	E. coli - CEFOTAXIMA	1. Resistente 2. Sensible
17	E. coli - CEFTAZIDIMA	1. Resistente 2. Sensible
18	E. coli - CIPROFLOXACINA	1. Resistente 2. Sensible
19	E. coli - CEPA PRODUCTORA DE BLEE	1. Si 2. No



13.2. FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
POSTGRADO DE PEDIATRÍA**

“Caracterización de *Escherichia coli* no patógena en Leucemia infantil y factores asociados. SOLCA. Cuenca. 2011”

La Dra. Georgina Muñoz Ortiz y su equipo de investigación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca, está realizando un estudio como proyecto de investigación previa a la obtención del título de especialistas en Pediatría, sobre la caracterización de *Escherichia coli* no patógena en Leucemia infantil y factores asociados. SOLCA. Cuenca. 2010, por tal motivo realizaremos la aplicación de un formulario a sus hijos, así como la recolección de muestras de heces mediante hisopado rectal o recolección directa de las mismas. Los datos que se obtuvieren serán de estricta confidencialidad, siendo los beneficiarios nuestros niños para una mejor prevención de las enfermedades infecciosas.

La _____ me ha explicado todas las preguntas a realizar y ha dado respuesta a todas las preguntas que le he realizado, habiendo entendido el objetivo del trabajo y libremente sin ninguna presión autorizo la inclusión en el estudio de mi hijo (a) y/o representado.

.....

.....

Firma del Padre, Madre y/o

Firma del investigador

Representante Legal

Fecha: _____

-
- ¹ Jeong, H., Bae, L., Shin, J., Kim, S., Chang, C., et al. Fecal Colonization of Enterobacteriaceae Carrying Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Determinants in Korea. . *Microb Drug Resist.* 2011 Aug 10. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21830908#>
- ² Bartoloni, A., Pallecchi, L., Fiorelli, C., Di Maggio, T., Fernandez, C., et al. Increasing Resistance in Commensal *Escherichia coli*, Bolivia and Peru. *Emerg Infect Dis.* 14(2): 338–340. 2008 . Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2600201/>
- ³ Catarrala Jordi et al. Emergence of fluoroquinolone-Resistant *Escherichia coli* in Fecal Flora of Cancer Patients receiving Norfloxacin prophylaxis. *Antimicrobial Agents and chemotherapy. Antimicrob. Agents Chemother.* 40(2):503-505. 1996.
- ⁴ Donskey, C. The Role of the Intestinal Tract as a Reservoir and Source for Transmission of Nosocomial Pathogens. *Clinical Infectious Diseases* 39:219–26. 2004. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15307031>
- ⁵ Bow E, Rayner E, Louie T. Comparison of norfloxacin with cotrimoxazole for infection prophylaxis in acute leukemia. The trade-off for reduced gram-negative sepsis. *Am. J. Med.* 84: 847–854. 1988. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3284340>
- ⁶ Jansen, J., Cromer, M., Akard, L., Black, J., Wheat, L., Allen, S. Infection prevention in severely myelosuppressed patients: a comparison between ciprofloxacin and a regimen of selective antibiotic modulation of the intestinal flora. *Am. J. Med.* 96:335–341. 1994. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8166152>
- ⁷ Jiménez, M., Orozco, L., Rueda, E., Suárez, A. Epidemiología de la leucemia linfoblástica aguda en pediatría: incidencia, mortalidad y asociaciones causales *Salud UIS* 39: 116-123. 2007. Disponible en : <http://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis/article/view/428>
- ⁸ Ferlay, J., Bray, F., Pisani, P., Parkin, D., Globocan, M. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. *Ann Oncol* 18: 581-592. 2007. Disponible en : <http://www.who.int/cancer/resources/incidences/en/>
- ⁹ Pitout JD. Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices. *Drugs*

;70(3):313-33. 2010. Disponible en :
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20166768>.

¹⁰ Bow EJ. Chapter 5: Infectious complications in patients receiving cytotoxic therapy for acute leukemia: history , background and approaches to management . In Management of infection in Oncology patients. London 2003; 71-104. Disponible en :
http://umanitoba.ca/faculties/medicine/units/medical_microbiology/faculty/bow.html

¹¹ Liang, Z., Li, L., Wang, Y., Chen, L., Kong, X., et al. Molecular Basis of NDM-1, a New Antibiotic Resistance Determinant. PLoS ONE 6(8): e23606. 2011. Disponible en:
<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0023606>

¹²MPHil, K., Toleman, M., Walsh, T., Bagaria, J., Butt, F., et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study . The Lancet Infectious Diseases. 10(9): 597-602. 2010. Disponible en :
[http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(10\)70143-2/abstract](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(10)70143-2/abstract)

¹³ Chen, C., et al. Eídemiology of bloodstream infections in patients with haematological malignancies with and without neutropenia. Epidemiol Infect.; 138(7):1044-51. 2010. Disponible en
<http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19941686>.

¹⁴ Cheguirián, ML. et al. Prevalence and antimicrobial susceptibility patterns of microorganismos causing bacteremia and fungemia in pediatric oncology patients. Rev Argent Microbiol. 40(2): 111-5. 2008. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18705494>.

¹⁵Sun, Y., Zhao, Q. Distribution and drug resistance of pathogenic bacteria strains in nosocomial infection in Sun Yat sen University Cancer Center from

- 2006 to 2007. *Al Zheng*. 28(5):543-8. 2009. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19624887>
- ¹⁶Ye, Q., Xu, X., Zheng, Y., Chen, X. Etiology of septicemia in children with acute leukemia: 9-year experience from a children's hospital in China. *J Pediatr Hematol Oncol*. 33(5):e186-91. 2011. Disponible en : <http://www.mendeley.com/research/etiology-septicemia-children-acute-leukemia-9year-experience-childrens-hospital-china/>
- ¹⁷Van den Bruel, A., Thompson, M., Haj-Hassan, T., Stevens, R., Moll, H., Lakhanpaul, M., Mant, D. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. *BMJ* 342:d3082. 2011. Disponible en : <http://www.bmj.com/content/342/bmj.d3082>
- ¹⁸Levy, S., Marshall, B., Schleuderberg, S., High frequency of antimicrobial resistance in human fecal flora. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:1801-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC176022/?tool=pubmed>
- ¹⁹Oteo J, Pérez-Vázquez M, Campos J. Extended-spectrum [beta]-lactamase producing *Escherichia coli*: changing epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis*. 2010 Aug;23(4):320-6. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20614578>
- ²⁰Namboodiri, S., Opintan, J., Lijek, R., Newman, M., Okeke, I. Quinolone resistance in *Escherichia coli* from Accra, Ghana *BMC Microbiology* 11:44. 2011. Disponible en : <http://www.biomedcentral.com/1471-2180/11/44>
- ²¹Hammond, S., Baden, L. Antibiotic prophylaxis for patients with acute leukemia. *Leuk Lymphoma*. 49(2):183-93. 2008 Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18231904>
- ²²Tafur, J. Torres, J., Villegas, M. Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. *CIDEIM*, 12(3):217-226. 2008 Disponible en : http://www.revistainfectio.org/site/Portals/0/volumen%2012_3/MECANISMOS%20DE%20RESISTENCIA.pdf
- ²³Calvo, J., Cantón, R., Fernández, F., Mirelis, B., Navarro, F. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en gramnegativos Recomendaciones

de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2011. SEIMC 2011 ISBN-978-84-615-1530-1. Disponible en : <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/cap38.asp>

²⁴ Vila, J., Marti, S., Sanchez, J., Porins, efflux pumps and multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 59:1210-5. 2007. Disponible en : <http://jac.oxfordjournals.org/content/59/6/1210.full>

²⁵ Cavaco, L., Fridodt, N., Hasman, H., Guardabassi, L., Nielsen, L., Aarestrup, F. Prevalence of quinolone resistance mechanisms and associations to minimum inhibitory concentrations in quinolone-resistant *Escherichia coli* isolated from humans and swine in Denmark. *Microb Drug Resist.* 14:163-9. 2008. Disponible en: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/mdr.2008.0821>

²⁶ Pelayo, R., Linfopoyesis temprana y leucemia aguda linfoblástica infantil. *Rev Hematol Mex* 12(1):78-80. 2011. Disponible en: http://nietoeditores.com.mx/download/hematologia/suplemento/SUPLEMENTO_1,2011/Hematologia%20supl%201/Hemato.%20supl%201.30%20LINFOPOYESIS.pdf

²⁷ Posligua, K. Protocolo de Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento de Leucemia Linfoblástica Aguda. 2010. Disponible en <http://www.solca.med.ec/>.

²⁸ Santolaya, M., Rabagliati, R., Bidart, T., Payá, E., Guzmán, A., Morales, R. Consenso de manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. *Rev Chil Infect.* 22: 79-111. 2005. Disponible en <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v22s2/art01.pdf>

²⁹ Hughes, W., Armstrong, D., Bodey, G., Bow, E., Brown, A., Calandra, T. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 34: 730-51. 2002. Disponible en : <http://cid.oxfordjournals.org/content/34/6/730.short>

³⁰ Rolston, K. The Infectious Diseases of America Guidelines for the use of antimicrobial agents in patients with cancer and neutropenia: Salient features and comments. *Clin Infect Dis.* 39: 544-8. 2004. Disponible en : http://cid.oxfordjournals.org/content/39/Supplement_1/S44.abstract

³¹ López, P., López, E. Neutropenia Febril en Pediatría . *Asociación Colombiana de Infectología.* 12(1): 290-297. 2008. Disponible en :

http://www.revistainfectio.org/site/Portals/0/volumen12_1/nuemro1/neutropenia%20febril%20en%20pediatr%C3%ADa%20art%206.pdf

³² Paganini, H., Santolaya, E. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Rev Chil Infect; 28(1): 10-38. 2011. Disponible en : [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-10182011000400003&script=sci_arttext)

[10182011000400003&script=sci_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-10182011000400003&script=sci_arttext)

³³ Coyle , M. Manual de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana. American Society for Microbiology. 2005. Disponible en : http://www.paho.org/spanish/ad/ths/ev/labs_sucep_antimicro.pdf

³⁴ Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio. Normas para realizar las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos con discos. Norma aprobada, 10ma. Wayne, Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009. Disponible en: http://www.redbioquimicasf.com.ar/redes/whonet/m02_a10_new.pdf

³⁵ Karlowsky, J., Jones, M., Thornsberry, C., Friedland, I., Sahm, D. Trends in Antimicrobial Susceptibilities among Enterobacteriaceae Isolated from Hospitalized Patients in the United States from 1998 to 2001. Antimicrob. Agents Chemother. 47(5):1672. 2003. Disponible en: <http://aac.asm.org/content/47/5/1672.short>

³⁶ Fantin, B., Duval, X., Massias, L., Alavoine, L., Chau, F., Retout, S., Andremont, A., Mentré, F. Ciprofloxacin Dosage and Emergence of Resistance in Human Commensal Bacteria. J Infect Dis. 200(3): 390-398. 2009. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19563257>.

³⁷ Perea, S., Hidalgo, M., Arcediano, A., et al. Incidence and clinical impact of fluoroquinolone-resistant Escherichia coli in the faecal flora of cancer patients treated with high dose chemotherapy and ciprofloxacin prophylaxis. J Antimicrob Chemother 44:117-20. 1999. Disponible en : <http://jac.oxfordjournals.org/content/44/1/117.full>

³⁸ Hees, B., Tersmette, M., Willems, R., Jong, B., Biesma, D., Hannen, E., Molecular analysis of ciprofloxacin resistance and clonal relatedness of clinical Escherichia coli isolates from haematology patients receiving ciprofloxacin prophylaxis. J Antimicrobial Chemotherapy. 66(8):1739-1744. 2011. Disponible en : <http://jac.oxfordjournals.org/content/66/8/1739.short>

³⁹ Wu B, Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic model-based combination therapy approach to target antibiotic resistant populations emerged from ciprofloxacin exposure. *Pharmazie*. 2010 Jun;65(6):417-20. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20614689>

⁴⁰ Neuhauser, M., Weinstein, R. Antibiotic Resistance Among Gram-Negative Bacilli in US Intensive Care Units Implications for Fluoroquinolone, *JAMA*. 289:885-888. 2003. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12588273>

⁴¹Herrera M. L., Vargas A., Pérez C., Moya T.. Portadores pediátricos asintomáticos de Enterobacteriaceae con resistencia a la ciprofloxacina. *Rev. méd. Hosp. Nac. Niños (Costa Rica)* [revista en la Internet]. 2004 Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1017-85462004000200002&lng=es

⁴² Zaidi, M., Zamora, E., Diaz, P., Tollefson, L., Fedorka, P., Headrick, M. Risk Factors for Fecal Quinolone-Resistant *Escherichia coli* in Mexican Children. *Antimicrob. Agents Chemother.* 47 (6): 1999-2001. 2003. Disponible en : <http://aac.asm.org/content/47/6/1999.full.pdf>

⁴³.Lastours V, Chau F, Tubach F, Pasquet B, Ruppé E, Fantin B . Independent behavior of commensal flora for carriage of fluoroquinolone-resistant bacteria in patients at admission. *Antimicrob Agents Chemother.* 54(12):5193-200. 2010. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20876373>

⁴⁴ Yagci, D., Yoruk, F., Azap, A., Memikoglu, O. Prevalence and Risk Factors for Selection of Quinolone-Resistant *Escherichia coli* Strains in Fecal Flora of Patients Receiving Quinolone Therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 53(3): 1287-1289. 2009. Disponible en : <http://aac.asm.org/content/53/3/1287>

⁴⁵ Briceño, D., Correa, A., Valencia, C., Torres, J., Pacheco, R., Montealegre, M., Ospina, D., Villegas, M. Actualización de la resistencia a antimicrobianos de bacilos Gram negativos aislados en hospitales de nivel III de Colombia: años 2006, 2007 y 2008. *Biomédica.* 30(3): 371-381. 2010.



Disponible en:

<http://redalyc.uaemex.mx/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=84316250010>

⁴⁶ Livermore, D., Woodford, N. The β -lactamase threat in Enterobacteriaceae, Pseudomonas and Acinetobacter. Trends Microbiol. 14:413-20. 2006. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16876996>

⁴⁷ Schwaber ,J., Navon, S., Schwartz, D., Carmeli, Y. High levels of antimicrobial coresistance among extendedspectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother.49:2137-9. 2005. Disponible en : <http://aac.asm.org/content/49/5/2137.full>

⁴⁸ Mirelis, B., Navarro, F., Miró, E., Mesa, R., Coll, R., Prats, G. Community transmission of extended-spectrum betalactamases. Emerg. Infect. Dis. 9:1024-1025. 2003. Disponible en : http://findarticles.com/p/articles/mi_m0GVK/is_8_9/ai_106647690/

⁴⁹ Miró, E., Mirelis, B., Navarro, F., Rivera, A., Mesa, R., Roig, M., Gómez, L., Coll, P. Surveillance of extended-spectrum beta-lactamases from clinical samples and faecal carriers in Barcelona, Spain. J. Antimicrob. Chemother. 56:1152-1155. 2005 Disponible en : <http://jac.oxfordjournals.org/content/56/6/1152.abstract>

⁵⁰ Valverde, A., Coque, T., Sánchez M., Rollán, A., Baquero, F., Cantón, R.. Dramatic increase in prevalence of fecal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae during nonoutbreak situations in Spain. J. Clin. Microbiol. 42:4769-4775. 2004. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15472339>

⁵¹ Rahman, A., El-Sherif, E. High rates of intestinal colonization with extended-spectrum lactamase-producing enterobacteriaceae among healthy individuals. J Investig Med. 59(8):1284-6. 2011. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22068018>

⁵² Calatayud L., Arnan, M., Liñares, J., Dominguez, M., Gudiol, C., Carratalà, J., Batlle, M. Ribera, J., Prospective Study of Fecal Colonization by Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Escherichia coli in Neutropenic Patients with

Cancer. *Antimicrob. Agents Chemother.* 52(11):4187-4190. 2008. Disponible en : <http://aac.asm.org/content/52/11/4187.full>

⁵³ Oteo, J., Pérez, M., Campos, J. Extended-spectrum [beta]-lactamase producing *Escherichia coli*: changing epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis.* 23(4):320-6. 2010. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20614578>

⁵⁴ Peña, C., Gudiol, C., Tubau, F., Saballs, M., Pujol, M., Dominguez, M., Calatayud, L., Ariza, J., Gudiol, F. Risk-factors for acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* among hospitalised patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 12:279-284. 2006. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16451416>

⁵⁵ Rodríguez, J., Navarro, M., Romero, L. Epidemiología Clínica y Molecular de la *Escherichia coli* Productora de Beta Lactamasas de Espectro Extendido como Causa de Infecciones Nosocomiales o Colonización: Repercusiones para el Control. *Clinical Infectious Diseases* 42(1):37-45, 2006. Disponible en: <http://www.bago.com/BagoArg/Biblio/infectoweb435.htm>

⁵⁶ Reuter, S., Kern, W., Sigge, A., Döhner, H., Marre, R., Kern, P., Baum, H. Impact of Fluoroquinolone Prophylaxis on Reduced Infection-Related Mortality among Patients with Neutropenia and Hematologic Malignancies . *Clinical Infectious Diseases.* 40(8): 1087-1093. 2005. Disponible en : <http://cid.oxfordjournals.org/content/40/8/1087.full>

⁵⁷ Leibovici L, Paul M, Cullen M, Bucaneve G, Gafter-Gvili A, Fraser A, Kern WV. Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients: new evidence, practical decisions. *Cancer.* 107(8):1743-51. 2006. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16977651>

⁵⁸ Ugarte, A., Villasis, A., Hernández, M., Crespo, E., Ruiz G., Sifuentes, J., Ponce A. Fluoroquinolone prophylaxis utility during chemotherapy-induced severe neutropenia in patients with acute leukemia, with fluoroquinolone resistance high prevalence, in a reference hospital in Mexico City. *Rev Invest Clin.* 58(6):547-54. 2006. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17432285>

- ⁵⁹ Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med.* 21;142(12 Pt 1):979-95. 2005. Disponible en : http://www.annals.org/content/142/12_Part_1/979.abstract
- ⁶⁰ Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, van de Wetering M, Kremer L, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Oct 19;(4):CD004386. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16235360>
- ⁶¹ Bucaneve, G., Micozzi, A., Menichetti, F., Martino, P., Dionisi, M., Martinelli, G. et al. Levofloxacin to Prevent Bacterial Infection in Patients with Cancer and Neutropenia *N Engl J Med.* 353:977-87. 2005. Disponible en : <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa044097>
- ⁶² Imran H, Tleyjeh IM, Arndt CA, Baddour LM, Erwin PJ, Tsigrelis C, Kabbara N, Montori VM. Fluoroquinolone prophylaxis in patients with neutropenia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 27(1):53-63. Epub 2007 Oct 16. 2008. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17938978>
- ⁶³ Leibovici, L., Paul, M., Cullen, M., Bucaneve, G., Gafter-Gvili, A. Antibiotic Prophylaxis in Neutropenic Patients New Evidence, Practical Decisions *CANCER* 107(8):1743-1751. 2006. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16977651>
- ⁶⁴ Cullen M, Steven N, Billingham L, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med.* 353:988–998. 2005. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16148284>
- ⁶⁵ Chong Y, Yakushiji H, Ito Y, Kamimura T. Clinical impact of fluoroquinolone prophylaxis in neutropenic patients with hematological malignancies. *Int J Infect Dis.* 15(4):e277-81. 2011. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21324723>
- ⁶⁶ Gafter-Gvili, A., Paul, M., Fraser, A., Leibovici, L., Effect of quinolone prophylaxis in afebrile neutropenic patients on microbial resistance: systematic

review and meta-analysis .Journal of Antimicrobial Chemotherapy 59, 5–22. 2007. DispiBLEE en: <http://jac.oxfordjournals.org/content/59/1/5.full>

⁶⁷ Kern W, Klose K, Jellen-Ritter A, Oethinger M, Bohnert J, Kern P et al. Fluoroquinolone resistance of *Escherichia coli* at a cancer center: epidemiologic evolution and effects of discontinuing prophylactic fluoroquinolone use in neutropenic patients with leukemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 111–18. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15714332>

⁶⁸ Wang A, Yang Y, Lu Q, Wang Y, Chen Y, Deng L et al. Presence of *qnr* gene in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* resistant to ciprofloxacin isolated from pediatric patients in China. *BMC Infect Dis.* 8: 68. 2008. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/8/68>

⁶⁹ Paterson D, Mulazimoglu L, Casellas J, Ko W, Goossens H, Von Gottberg A et al. Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended-spectrum beta-lactamase production in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bacteremia. *Clin Infect Dis* 30: 473–8. 2000. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10722430>

⁷⁰ Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 353: 2442–9. 2005.

Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa051639>

⁷¹ Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis* 41:1254–60. 2005. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16206099>

⁷² Slavin, M., Lingaratnam, S., Mileskin, L., Booth, D., Cain, M., Ritchie, D., Wei5, A., Thursky, A., Use of antibacterial prophylaxis for patients with

neutropenia³⁴ *Internal Medicine Journal* 41 102–109. 2011. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1445-5994.2010.02341.x/pdf>

⁷³ Paul M, Andreassen S, Tacconelli E, Nielsen AD, Almanasreh N, Frank U et al. Improving empirical antibiotic treatment using TREAT, a computerized decision support system: cluster randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1238–45. Disponible en : <http://jac.oxfordjournals.org/content/58/6/1238.short>

⁷⁴ Freifeld, A., Bow, E., Sepkowitz, K., Boeckh, M., Ito, J., Mullen, C., Raad, I., Rolston, K., Young, J., Wingard, J. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America *Clinical Infectious Diseases* 52(4):e56–e93. 2011. Disponible en: <http://cid.oxfordjournals.org/content/52/4/e56.full.pdf+html>

⁷⁵ Gafer-Gvili A, Paul M, Fraser A, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients. *Isr Med Assoc J* 9: 460–2. 2007.

⁷⁶ Castagnola E, Boni L, Giacchino M, Cesaro S, De-Sio L, Garaventa A. Infectious Diseases Study Group of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology: A multicenter randomized, double-blind placebo controlled trial of amoxicillin clavulanate for the prophylaxis of fever and infection in neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 359–65. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12690278>

⁷⁷ Rahal, J., Urban, C., Horn, D., Freeman, K., Segal-Maurer, S., Maurer, J. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA*. 280:1233-7. 1998.