



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**PETRÓLEOS MEXICANOS
SUDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD**

**IMPACTO DEL USO DE PROBIOTICOS DURANTE LA QUIMIOTERAPIA EN LAS
COMPLICACIONES PRESENTADAS DURANTE EL PERIODO DE NADIR EN NIÑOS CON
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA**

**TESIS DE INVESTIGACIÓN
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MÉDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**

**PRESENTA:
DRA. CECILIA GARCÍA PARRA**

**TUTOR DE TESIS
DR. JESUS REYNA FIGUEROA**

**ASESORES DE TESIS
DRA. PATRICIA GALINDO DELGADO**

CIUDADA DE MÉXICO JULIO DE 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DRA. ANA ELENA LIMÓN ROJAS
DIRECTORA



DR. JESUS REYNA FIGUEROA
**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD**



DR. GUILLERMO WAKIDA KUSUNOKI
JEFE DEL SERVICIO Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. JESUS REYNA FIGUEROA
TUTOR DE TESIS



DRA PATRICIA GALINDO DELGADO
ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS:

A Dios por permitirme hacer lo que amo.

A mi familia, mis padres, mi hermano y sobrino por ser mi refugio y mi guía.

A Aarón por ser mi compañero de vida, profesión y mi apoyo incondicional.

A mis profesores y compañeros por caminar de mi mano y compartir sus conocimientos.

Al Dr. Jesús Reyna y la Dra. Patricia Galindo por su asesoría y guía.

A mis pacientes pediátricos, que se han convertido en mi familia, que me permiten día a día realizar mi entrenamiento y perfeccionar mis habilidades clínicas, con amor y alegría.

ÍNDICE

1.	ANTECEDENTES	5
2.	MARCO TEORICO	7
3.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
4.	JUSTIFICACION	14
5.	PREGUNTA DE INVESTIGACION	16
6.	OBJETIVO	16
7.	HIPOTESIS	17
8.	MATERIALES Y METODOS	17
	8.1 Diseño	17
	8.2 Objeto de estudio	17
	8.3 Fuente de datos	17
	8.4 Tiempo en el que se estudia el evento y control de variables	17
	8.5 Universo del estudio y población de estudio	17
	8.6 Criterios de selección	18
	8.7 Características del Probiótico, dosis y vía de administración	18
	8.8 Operatividad	18
9.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	19
10.	RESULTADOS	20
11.	DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	21
12.	CONSIDERACIONES ETICAS	27
13.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	27
14.	ANEXOS	31
	14.1 Tablas	31
	14.2 Certificado de Ética NIH	34

1. ANTECEDENTES

La leucemia linfoblástica aguda es el cáncer que se diagnostica con más frecuencia en los niños y representa aproximadamente 25 % de los diagnósticos de cáncer en los niños menores de 15 años. (1)

En Estados Unidos, el cáncer en 110 años pasó de ser la octava a la segunda causa de muerte. En la edad pediátrica, el comportamiento ha sido similar, ubicándose en el segundo o en el tercer lugar como causa de muerte en este grupo de edad. (2)

La incidencia de LLA es más alta en niños hispanos (43 casos por millón). En México, se destaca a la leucemia linfoblástica aguda como la principal neoplasia, seguida por los tumores sólidos del sistema nervioso central, linfomas y retinoblastoma. (3)

Actualmente para el tratamiento de cáncer se siguen utilizando procedimientos invasivos y quimioterapia, que favorecen la inmunosupresión, sabemos que posterior al uso de fármacos antineoplásicos existe un periodo denominado nadir en donde podemos encontrar toxicidad hematológica (neutropenia, anemia, trombocitopenia), toxicidad digestiva (mucositis, emesis, trastornos del ritmo intestinal, enteritis neutropénica, hemorragia digestiva), toxicidad cardíaca, renal, pulmonar, gonadal y dermatológica. Siendo la mielotoxicidad y las alteraciones gastrointestinales las causas más frecuentes de complicaciones.

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
SERVICIO DE PEDIATRIA
PROTOCOLO DE INVESTIGACION

En el sentido fisiopatológico el factor que favorece el desarrollo de infecciones y sepsis, es la insuficiencia orgánica múltiple, debido al daño celular y orgánico, a la hipoxia micro circulatoria y a la presencia de mediadores inflamatorios. (4)

La respuesta proinflamatoria es seguida por un estado antiinflamatorio o inmunosupresor que se denomina disarmonia inmunitaria, caracterizada por un estado de disbiosis en donde existe una alteración en la microbiota normal. En los últimos años se ha definido que la microbiota intestinal juega un papel importante en la homeostasis del individuo con cáncer; y por tanto la evaluación de su uso como parte del manejo que disminuya los efectos secundarios y a los eventos asociados a su uso; pueden ser en un futuro; un manejo adyuvante para disminuirlos. (5)

Previamente mediante un ensayo clínico abierto estudiamos el impacto del uso de probióticos sobre los efectos secundarios gastrointestinales de quimioterapia en niños con leucemia, encontrando resultados alentadores, a partir de esto se consideró importante establecer cuál es el impacto del uso de probióticos durante la quimioterapia en las complicaciones presentadas durante el periodo de nadir en niños con leucemia linfoblástica aguda.

Las complicaciones infecciosas, hematológicas y metabólicas en los niños con leucemia linfoblástica aguda pueden tratarse de forma exitosa. Y de no tratarse pueden resultar en resultados catastróficos. (6)

2. MARCO TEÓRICO.

La leucemia linfoblástica aguda es el cáncer que se diagnostica con más frecuencia en los niños y representa aproximadamente 25 % de los diagnósticos de cáncer en los niños menores de 15 años. (7)

En Estados Unidos, la LLA se presenta con una tasa anual de cerca de 41 casos por millón de personas de 0 a 14 años y de cerca de 17 casos por millón de personas de 15 a 19 años. Cada año se diagnostica LLA a alrededor de 3100 niños y adolescentes menores de 20 años. (8)

En Estados Unidos, el cáncer en 110 años pasó de ser la octava a la segunda causa de muerte, notificándose que la incidencia en 1900 fue de 64.0 muertes/100,000 habitantes, mientras que en el 2010 fue de 185.9. (9)

En la edad pediátrica, el comportamiento ha sido similar, como ejemplo en el año 2008 las cifras acumuladas de cáncer en la población de 0 a 19 años se establecieron en 20.3 / 100,000 niños. Ubicándose en el segundo o en el tercer lugar como causa de muerte en este grupo de edad. Lo que se ve reflejado como un serio problema de salud pública.

La incidencia de LLA es más alta en niños hispanos (43 casos por millón). (10). En México, de 2002 a 2008 en los 7000 nuevos casos de cáncer diagnosticados en edad pediátrica, se destaca a la leucemia linfoblástica aguda como la principal neoplasia, seguida por los tumores sólidos del sistema nervioso central, linfomas y retinoblastoma. La tasa de muerte por leucemia en niños de 0 a 14 años ha establecido entre 5.6/100 000 habitantes en el año 2000, y en 5.1/100 000 habitantes en el año 2008. (11)

En particular, el concepto de la leucemia linfoblástica aguda y varios tipos de linfomas ha cambiado: de ser enfermedades mortales ahora se consideran altamente curables. Este éxito se debe a diferentes factores. Principalmente se ha atribuido a la aparición de nuevos y mejores medicamentos quimioterapéuticos, además del apoyo a los pacientes para evitar, revertir o limitar los efectos secundarios a los mismos. (12)

El tratamiento oncológico consiste en procedimientos invasivos, cirugía, quimioterapia, radioterapia y trasplantes. que favorecen la inmunosupresión. Las complicaciones que sufren los niños con leucemia linfoblástica aguda son tratadas con éxito a medida que ha mejorado el soporte oportuno con hemoderivados, terapia intensiva, antibióticos y equipo médico capacitado. (13)

Se ha demostrado que la sobrevida de los niños con LLA, además del tratamiento oportuno y multidisciplinario, depende del cumplimiento de estándares internacionales y de contar con la infraestructura necesaria. (14)

Sabemos que posterior al uso de fármacos antineoplásicos existe un periodo llamado nadir que va de 7 a 30 días en promedio, teniendo un pico máximo de 2-14 días, en donde podemos encontrar toxicidad hematológica, toxicidad digestiva, toxicidad cardiaca, nefrotoxicidad, toxicidad pulmonar, gonadal, neurológica y dermatológica.

Siendo la mielotoxicidad, infecciones y las alteraciones gastrointestinales las causas más frecuentes de complicaciones, que se manifiestan principalmente por fiebre. Se ha propuesto que el tratamiento en estos pacientes, que además

cursan con neutropenia, debe ser agresivo, debido al riesgo de presentar bacteriemia, sepsis y, eventualmente, la muerte. (15)

Las complicaciones que siguen en el orden de frecuencia son la anemia y la trombocitopenia. Pueden ser secundarias a la LLA o a la toxicidad de la quimioterapia, y se consideran importantes porque también ponen en riesgo la vida. (16)

De las complicaciones metabólicas, la principal en 95% es el síndrome de lisis tumoral relacionado con hiperleucocitosis. Esta última complicación ocasiona leucostasis, que a su vez origina falla respiratoria, trombosis venosa central, hemorragias y trombosis de sistema nervioso central. Se presentan manifestaciones clínicas diversas, desde un cuadro asintomático hasta el estado de coma. Se ha reportado una mortalidad de 10%, secundaria a complicaciones. (17)

En el sentido fisiopatológico el factor que favorece el desarrollo de infecciones y sepsis, es la insuficiencia orgánica múltiple, debido al daño celular y orgánico asociado a la hipoxia microcirculatoria y a la presencia de mediadores inflamatorios. La respuesta proinflamatoria incrementada es seguida rápidamente por un estado antiinflamatorio o inmunosupresor que se ha denominado disarmonia inmunitaria, caracterizado por un fenómeno de inmunoparálisis temporal de la propia respuesta del hospedero. (18)

La microbiota se define como el conjunto de todos aquellos microorganismos que colonizan de manera natural las superficies internas o externas del cuerpo, en un individuo sano la microbiota depende de un balance entre factores

ambientales, las condiciones del hospedero y las características de los microorganismos involucrados. (19)

La microbiota, considerada un componente esencial del medio intestinal, siempre está presente como parte de su estructura y su metabolismo, (20) e influye decisivamente en el mantenimiento de la homeostasis del hospedero, de tal forma que, en términos metabólicos, la interacción humana/ microbiota intestinal se cataloga como supra o superorganismo (21). Constituyendo un complejo ecosistema integrado por más de 400 especies bacterianas. La gran mayoría de estas bacterias no son dañinas para la salud, y muchas son beneficiosas. Se calcula que solamente 100 pueden llegar a ser perjudiciales siempre y cuando se conjunten las condiciones que permitan la expresión de sus mecanismos de patogenicidad. (22)

La ruptura de este equilibrio favorece el desarrollo de enfermedades con participación de microorganismos patógenos, como en el caso de pacientes con cáncer en los que existe un estado de inmunocompromiso.

Se sabe que la primera causa de procesos infecciosos en estos pacientes es por flora endógena a nivel de tracto gastrointestinal, en individuos sanos el esófago y el estómago son sitios virtualmente estériles. En la cámara gástrica el pH ácido impide el adecuado crecimiento bacteriano con excepción de microorganismos como *Helicobacter pylori*, lactobacilos y algunos estreptococos. En el intestino delgado proximal pueden encontrarse microorganismos como *Estreptococos*, *Lactobacilos*, *Veionela* y raramente *Bacteroides*.

En porciones distales del intestino delgado existe mayor concentración de estas mismas bacterias, así como de otras especies como Bifidobacterium, Clostridium y algunas entero bacterias. A nivel de colón existe una gran y diversa cantidad de microorganismos como parte de la flora normal tanto así que se considera como la región del cuerpo humano con mayor densidad bacteriana. Los microorganismos que predominan son los anaerobios estrictos en una porción de 1000:1 en comparación con los microorganismos facultativos. Predominan microorganismos como Bacteroides, Bifidobacterium Peptoestreptococcus, Enterococcus, Enterobacteriaceae, Prevotella, Porphyromonas, Fusobacterium, Clostridium y Eubacterium.

Pseudomona Aeruginosa es una bacteria Gram negativa perteneciente a proteobacterias misma rama a la que pertenecen las enterobacterias, aunque no propiamente pertenece a la microbiota natural del ser humano se han obtenido aislamientos de esta bacteria entre el 2 y el 8% de las heces de personas sanas. (23)

La disbiosis generada por el estado de inmunoparálisis, el tratamiento propio de quimioterapia y el uso de antibióticos incrementa la proliferación de bacterias Gram negativas en el organismo de pacientes con cáncer. (24)

Desde el punto de vista de las estrategias de salud, el uso de antimicrobianos y de los probióticos han representado históricamente herramientas que han demostrado eficacia cuando se utiliza de manera adecuada si se reconocen las indicaciones precisas que garantizan su éxito. (25)

Basados en que la microbiota intestinal desarrolla una intensa actividad metabólica que le permite mantener una relación de simbiosis o comensalismo con el huésped. La actividad bioquímica microbiana actúa colectivamente como un órgano, interviniendo en: A. La mejoría de la biodisponibilidad de nutrientes y la degradación de compuestos de la dieta no digerible. B. El aporte de nuevos nutrientes, y la eliminación de compuestos perjudiciales y anti nutrientes.

Estas funciones metabólicas tienen una gran repercusión en el estado nutritivo y de salud del hombre; no obstante, dependen de la composición de la microbiota y de sus complejas interacciones con la dieta y el individuo. (26)

Partiendo de la premisa de que los procesos infecciosos en estos pacientes en su mayoría son causados por flora endógena a nivel de tracto gastrointestinal. Los efectos secundarios gastrointestinales por el uso de quimioterapia se presentan en el 50-80%, en los niños con leucemia. Las complicaciones tienen alto impacto en la morbimortalidad del paciente pediátrico hemato-oncológico.

Para la disminución de los efectos secundarios se han manejado diferentes estrategias farmacológicas con resultados diferentes. El uso de probióticos es una estrategia que se ha utilizado en enfermedades gastrointestinales como diarrea, intestino irritable y estreñimiento.

Los probióticos son una opción accesible. Previenen la disbiosis y restauran la microbiota, mejora el daño de la mucosa y las alteraciones de absorción secundaria. (27)

Con estos antecedentes y reconociendo en los avances de las técnicas de biología molecular que han permitido identificar la composición de la microbiota

intestinal en condiciones de salud y enfermedad, ahora sabemos que el número de bacterias en un individuo es 10 veces mayor que el de células humanas y que el microbioma tiene 150 veces más genes que el genoma humano. Este reconocimiento de la microbiota intestinal es fundamental en la protección contra la invasión de gérmenes patógenos, en el metabolismo energético y la nutrición, en el desarrollo del sistema inmune y en el mantenimiento de la integridad anatómica de la mucosa intestinal. (28)

En los últimos años se ha definido que la microbiota intestinal juegan un papel importante en la homeostasis del individuo con cáncer; y por tanto la evaluación de su uso como parte del manejo que disminuya los efectos secundarios y a los eventos asociados a su uso; pueden ser en un futuro; un manejo adyuvante para disminuirlos. (29).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Anteriormente se evaluó el uso de probióticos sobre los efectos secundarios gastrointestinales de quimioterapia en niños con leucemia, encontrando resultados alentadores, en donde al administrar probióticos durante una semana de manera concomitante con la quimioterapia se disminuyeron de manera considerable los efectos secundarios gastrointestinales en estos pacientes.

Las complicaciones infecciosas, hematológicas y metabólicas en los niños con leucemia linfoblástica aguda, se presentan con mayor frecuencia durante la etapa de nadir por la presencia de mielotoxicidad y pueden tratarse de forma exitosa.

Los probióticos, han demostrado tener impacto en enfermedades intestinales, en la inmunoregulación del ecosistema intestinal y en la inmunotolerancia de la microbiota intestinal.

En este trabajo se pretende evaluar del comportamiento clínico durante el periodo de nadir en niños con leucemia linfoblástica aguda, que recibieron probióticos durante la quimioterapia, considerando que dentro de las principales complicaciones se encuentra la mielotoxicidad y los procesos infecciosos, partiendo de la premisa de que los procesos infecciosos en estos pacientes en su mayoría son causados por flora endógena a nivel de tracto gastrointestinal. Los efectos secundarios gastrointestinales por el uso de quimioterapia se presentan en el 50-80%, en los niños con leucemia. Las complicaciones tienen alto impacto en la morbimortalidad del paciente pediátrico hemato-oncológico.

4. JUSTIFICACIÓN

a) En Estados Unidos, el cáncer en 110 años pasó de ser la octava a la segunda causa de muerte. En la edad pediátrica, el comportamiento ha sido similar, ubicándose en el segundo o en el tercer lugar como causa de muerte en este grupo de edad.

b) En México, se destaca a la leucemia linfoblástica aguda como la principal neoplasia, siendo actualmente un problema de salud mundial.

c) Actualmente para el tratamiento de cáncer se siguen utilizando procedimientos invasivos y quimioterapia, que favorecen la inmunosupresión, sabemos que posterior al uso de fármacos antineoplásicos (nadir) podemos encontrar

toxicidad hematológica (neutropenia, anemia, trombocitopenia), toxicidad digestiva (mucosistis, emesis, trastornos del ritmo intestinal, enteritis neutropenica, hemorragia digestiva), toxicidad cardiaca, renal, pulmonar, gonadal y dermatológica. Siendo la mielotoxicidad y las alteraciones gastrointestinales las causas más frecuentes de complicaciones.

d) En el sentido fisiopatológico el factor que favorece el desarrollo de infecciones y sepsis, es la insuficiencia orgánica múltiple, debido al daño celular y orgánico, a la hipoxia micro circulatoria y a la presencia de mediadores inflamatorios. La respuesta proinflamatoria es seguida por un estado antiinflamatorio o inmunosupresor que se denomina disarmonia inmunitaria, caracterizada por un estado de disbiosis en donde existe una alteración en la microbiota normal.

e) En los últimos años se ha definido que la microbiota intestinal juega un papel importante en la homeostasis del individuo con cáncer; y por tanto la evaluación de su uso como parte del manejo que disminuya los efectos secundarios y a los eventos asociados a su uso; pueden ser en un futuro; un manejo adyuvante para disminuirlos.

f) En el presente trabajo se pretende realizar un seguimiento durante el periodo de nadir en estos pacientes, evaluando manifestaciones clínicas gastrointestinales, procesos infecciosos, uso de antibióticos, visitas al servicio de urgencias, hospitalizaciones y sepsis.

g) No se ha estudiado el comportamiento clínico en el periodo de nadir en pacientes con LLA que recibieron QT, comparados con aquellos que no lo

recibieron. Se cuenta con poca información sobre este aspecto de lo que sucede en países en vías de desarrollo.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el impacto del uso de probióticos durante la quimioterapia en las complicaciones presentadas durante el periodo de nadir en niños con leucemia linfoblástica aguda?

6. OBJETIVO

Evaluar el impacto clínico durante el periodo de nadir en niños con leucemia linfoblástica aguda que recibieron probióticos durante la administración de quimioterapia.

Objetivos secundarios:

-Conocer si en pacientes que recibieron probióticos durante la quimioterapia disminuyeron el número de hospitalizaciones y visitas a urgencias comparados con aquellos que no lo recibieron.

-Establecer si las manifestaciones clínicas gastrointestinales se presentaron en menor frecuencia en el periodo de nadir en pacientes que recibieron probióticos durante la quimioterapia comparados con aquellos que no lo recibieron.

-Determinar la diferencia de presentación de procesos infecciosos y sepsis en pacientes que recibieron probióticos durante la quimioterapia, comparados con aquellos que no lo recibieron.

7. HIPOTESIS

Si el uso de probióticos ha demostrado disminuir la presentación de manifestaciones gastrointestinales en niños con leucemia linfoblástica aguda que recibieron quimioterapia y el efecto del suplemento se ha considerado hasta 30-40 días después de su administración, entonces los niños que recibieron probióticos durante la quimioterapia, tendrán menor número de complicaciones durante el periodo de nadir

8. MATERIALES Y MÉTODOS

8.1 Diseño: Cohorte Retrospectivo

8.2 Objeto de estudio: Clínico

8.3 Fuente de datos: Expediente clínico

8.4 Tiempo en el que se estudia el evento: Transversal Y Control de las variables: Observacional analítico

8.5 Universo de estudio: Pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que participaron en el estudio: "Impacto de uso de probióticos sobre los efectos secundarios gastrointestinales de quimioterapia en niños con leucemia" con número 25/16. Población de estudio: Tamaño de la muestra: 60 pacientes, 30 que recibieron

probióticos y 30 que no recibieron probióticos, previamente incluidos en el estudio: “Impacto de uso de probióticos sobre los efectos secundarios gastrointestinales de quimioterapia en niños con leucemia” con número 25/16. El cual se llevó a cabo de diciembre 2016- diciembre 2017, se realizará el seguimiento de estos pacientes a 30 días (tiempo aproximado del periodo de nadir).

8.6 Criterios de inclusión: pacientes que participaron en el estudio: “Impacto de uso de probióticos sobre los efectos secundarios gastrointestinales de quimioterapia en niños con leucemia” con número 25/16. -Niños menores de 17 años de edad -Con diagnóstico de leucemia linfoblástica -Se encontraban en quimioterapia de inducción a la remisión o reinducción a la remisión, consolidación y mantenimiento -Que aceptaron previamente los padres participar en el estudio y que existió asentimiento del niño a participar en el estudio. Criterios de exclusión: Información incompleta en el expediente clínico. Criterios de eliminación: No se eliminarán pacientes.

8.7 Características del Probiótico recibido: Probiótico utilizado *Lactobacillus rhamnosus* GG, a una concentración de 5×10^9 unidades formadoras de colonias.

8.8 Operatividad: Del estudio “Impacto de uso de probióticos sobre los efectos secundarios gastrointestinales de quimioterapia en niños con leucemia” con número 25/16. Realizado en el periodo de diciembre de 2016- diciembre de 2017. En el cual por aleatorización simple fueron asignados al grupo de tratamiento (sujetos a los que

se administró probióticos dos veces vez al día por 7 días) y el grupo denominado control o sin tratamiento (sujetos a los que no se administró probióticos). De estos sujetos se realizará un seguimiento a 30 días evaluando manifestaciones clínicas gastrointestinales, procesos infecciosos, uso de antibióticos, visitas al servicio de urgencias, hospitalizaciones, procesos infecciosos asociados y el desarrollo de sepsis.

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Partimos por realizar la obtención de medidas de tendencia central (media, moda, mediana) para cada variable categórica del estudio de nuestra matriz de datos. Se realiza una tabla de contingencia para cada una de las variables de estudio, partimos de un análisis bivariado correspondiente al nivel de investigación relacional. El objetivo es relacionar dos variables de naturaleza categórica. partiendo de las características del estudio, se decidió realizar un análisis estadístico con estimación del valor de P. Con el objetivo de identificar si existe una diferencia estadísticamente significativa entre nuestros dos grupos (con y sin probióticos) se decide realizar la prueba T-Student para muestras independientes, partiendo de un nivel de significancia del $5\% = 0.05$. Se calcula riesgo relativo y número necesario a tratar de todas las variables. Posteriormente se realiza estimación de P para cada una de las variables comparadas por medio de Chi cuadrada.

Se obtuvo RR (riesgo relativo) y NNT (número necesario a tratar). Se utilizaron los programas Epi Info 7.2.2.6 y IMB SPSS 21 para el análisis estadístico.

10.RESULTADOS

Se incluyeron 60 pacientes, 30 (50%) pertenecieron al grupo control y 30 (50%) al grupo al que se le administro probiótico. En cuanto al género del grupo control el 56.6% fueron del sexo masculino, y 43.4% femenino. Del grupo al que se le administro probiótico 70% fueron masculinos y 30% femeninos. La media de edad fue de 11.7 en el grupo control y de 11.6 en el grupo con Probiótico.

En 21 (70%) de los pacientes que recibieron probióticos no presentaron complicaciones gastrointestinales posterior a la quimioterapia vs 11 (36.6%) que no los recibieron. TABLA 1.

Se describió el tipo de manifestaciones clínicas y el número de pacientes que presento cada una de ellas. TABLA 2. (Complicaciones clínicas gastrointestinales).

Al comparar las visitas a urgencias durante el mes posterior a haber recibido la quimioterapia se encontró que de los sujetos que no recibieron probióticos acudieron 9 (30%) vs 10 (33.3%) que si recibieron probióticos TABLA 1. La descripción de los motivos de consulta se urgencia se describen en la TABLA 3 (Motivo de consulta a urgencias).

Al evaluarse el número de pacientes que requirieron hospitalización se encontró 9 pacientes el 30% no recibieron probiótico vs a 4 pacientes el (13.3%) si requirió manejo intrahospitalario. TABLA 1. Las razones por las que fueron hospitalizados se observan en la TABLA 4 (Motivo de hospitalización).

En 22 (73.3%) de los pacientes que recibieron probióticos no requirieron antibióticos vs 14 (46.6%) que no recibió probiótico. TABLA 1.

Al evaluar a los pacientes que presentaron sepsis, el 7 (23.3%) no recibió probióticos vs 2 (6.6%) que presento sepsis y si recibió probiótico. TABLA 1. Se describió el foco infeccioso en cada caso, así como los aislamientos encontrados. TABLA 5 (Pacientes que presentaron sepsis y aislamientos).

Se obtuvo Riesgo Relativo encontrando un $RR < 1$ en todos los casos, lo que nos traduce que el uso de probióticos puede ser considerado un factor protector. TABLA 1.

Se obtuvo NNT, el número de individuos que hay que atender con el tratamiento experimental para producir, o evitar, un evento adicional respecto a los que se producirían con el tratamiento control. TABLA 1.

11. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES:

En la actualidad el uso de probióticos en diversas patologías en el mundo de la pediatría ha ido en incremento, estudios realizados en el campo de la neonatología indican que los *Lactobacilli* y *Bifidobacteria* son microorganismos intestinales que educan el sistema inmunitario neonatal convirtiendo las

respuestas prenatales de predominio Th2 en respuestas inmunitarias equilibradas. En aquellos pacientes recién nacidos en los que por alguna condición materna o propia del recién nacido es imposible la lactancia materna. Se suplementaron con probióticos y oligosacáridos las fórmulas lácteas, en una porción similar a la leche materna, esto estimulo el crecimiento de otras bifidobacterias en el intestino y se observó que las características de las heces fueron similares a las de aquellos infantes alimentados con leche materna. (30)

El Comité De Nutrición De La Sociedad Europea De Gastroenterología, Hepatología Y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN), realizo un estudio en donde se comprobó que la administración de formula suplementada con *Bifidobacterium Bifidum* Y *Streptococcus Thermophilus* reduce la prevalencia de diarrea nosocomial en comparación con el placebo. Así mismo se comprobó un efecto beneficioso de algunas cepas probióticas, sobre todo *Lactobacillus*, en la prevención y tratamiento de las gastroenteritis por rotavirus y en la diarrea asociada al uso de antibióticos. (31)

Se ha señalado el posible papel de los probióticos en la prevención de enterocolitis necrosante, un estudio reciente que incluyo 367 niños de muy bajo peso (menos de 1 500 gramos) a los que se les administro *L. Acidophilus* y *B. Infantis* de manera conjunta con leche materna, concluye que reduce de manera significativa la incidencia de enterocolitis necrosante. Otro posible campo de acción de los probióticos es la enfermedad de Crohn dada la importancia de la microflora entérica en su patogenia, aunque hasta hora los resultados de los estudios realizados no demuestran beneficios a la hora de mantener la remisión de esta enfermedad. (32)

En Dermatología se ha demostrado que los lactobacilos activan las células dendríticas derivadas de monocitos para dirigir el desarrollo de linfocitos T reguladores (33). Estos Tregs producen mayores niveles de IL-10 y son capaces de inhibir la proliferación de los linfocitos T espectadores (bystander) de forma dependiente de la IL-10. Se ha demostrado que el mecanismo era la unión de una lectina tipo C, la proteína no integrina fijadora de la molécula de adhesión intercelular-3 específica de células dendríticas (DC-SIGN). Los anticuerpos bloqueantes de la DC-SIGN inhiben la inducción de los Tregs por estas bacterias probióticas, lo que subraya que la unión de DC-SIGN puede estimular activamente las células dendríticas para inducir los Tregs y podría explicar su efecto beneficioso en la dermatitis atópica. En un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados realizado en 2011, se observó una reducción de alrededor del 20% de la dermatitis atópica y de la DA asociada a IgE en lactantes y niños con el uso de probióticos (34). Aunque estos resultados son alentadores, la administración de probióticos a mujeres embarazadas y después a recién nacidos de riesgo para prevenir la dermatitis atópica o incluso para tratar la DA establecida, sigue siendo un tema de controversia y estudio.

En la última década se han realizado diversos estudios en el uso de probióticos y la prevención de varios tipos de cáncer. Uno de los más estudiados el cáncer de colon, estudios in-vivo han demostrado un efecto preventivo al inhibir patógenos, mantener estable y activa la microbiota intestinal, así mismo pueden producir sustancias que contrarrestan el desarrollo de cáncer al llevar a cabo la conversión de cancerígenos, reducción del daño de DNA y disminuir la exposición del epitelio a los productos carcinogénicos de la zona.

Otros tipos de cáncer que se encuentran en protocolo de estudio son el cáncer de mama, cervicouterino y las leucemias. La investigación de nuestro trabajo se centra en esta última. En particular, el concepto de la leucemia linfoblástica aguda y varios tipos de linfomas ha cambiado: de ser enfermedades mortales ahora se consideran altamente curables.

El tratamiento oncológico consiste en procedimientos invasivos, cirugía, quimioterapia, radioterapia y trasplantes. Las complicaciones por quimioterapia, necesarias para el tratamiento de la leucemia linfoblástica ocurren en el 50-80% de los pacientes, dependiendo del régimen de tratamiento utilizado. (35).

Sabemos que posterior al uso de fármacos antineoplásicos existe un periodo denominado nadir en donde podemos encontrar toxicidad hematológica, digestiva, cardíaca, renal, pulmonar, gonadal y dermatológica. Siendo la mielotoxicidad y las alteraciones gastrointestinales las causas más frecuentes de complicaciones. La toxicidad gastrointestinal está principalmente relacionada con los daños de la mucosa por la quimioterapia, la disminución de la colonización y la alteración de la microbiota del huésped. El factor que favorece el desarrollo de infecciones y sepsis, es la insuficiencia orgánica múltiple, debido al daño celular y orgánico, a la hipoxia micro circulatoria y a la presencia de mediadores inflamatorios. (36)

Sabemos que la respuesta proinflamatoria es seguida por un estado antiinflamatorio o inmunosupresor que se denomina disarmonia inmunitaria, caracterizada por un estado de disbiosis en donde existe una alteración en la microbiota normal. (37)

Previamente mediante un ensayo clínico abierto estudiamos el impacto del uso de probióticos sobre los efectos secundarios gastrointestinales de quimioterapia en niños con leucemia, encontrando resultados alentadores, en donde al administrar probióticos durante una semana de manera concomitante con la quimioterapia se disminuían de manera considerable los efectos secundarios gastrointestinales en estos pacientes; sin embargo no se había estudiado el comportamiento clínico en el periodo de nadir en pacientes con LLA que recibieron QT, comparados con aquellos que no lo recibieron, se cuenta con poca información sobre este aspecto de lo que sucede en países en vías de desarrollo. A partir de esto se consideró importante establecer el impacto del uso de probióticos durante la quimioterapia en las complicaciones presentadas durante el periodo de nadir en niños con leucemia linfoblástica aguda.

Los probióticos son microorganismos vivos que, como agentes bioterapéuticos, ayudan a mantener el equilibrio microbiano del hospedero, dando un balance a la composición de la microbiota intestinal, estimulando al sistema inmunológico. Son generalmente considerados como seguros y las infecciones causadas por los probióticos son extremadamente raras. El mecanismo de acción de los probióticos se debe a la competitividad con los patógenos intestinales para la adhesión al epitelio intestinal o para los nutrientes lumbinales, la producción y secreción de sustancias antimicrobianas que inhiben o lisan los patógenos, pueden también aumentar de la expresión y secreción de mucina por las células caliciformes, limitando así el movimiento bacteriano a través de la capa mucosa, aumentan la producción de péptidos antimicrobianos, incluyendo β -defensina y potencian la estabilidad de la unión, disminuyendo así la permeabilidad epitelial

a patógenos intraluminales y toxinas (38) algunos pueden inhibir el crecimiento de bacterias patógenas a través de la producción de factores antimicrobianos, tales como bacteriocinas y proteasas. (39)

Nuestros resultados, indican que el uso de probióticos puede ser una buena alternativa en la mejoría de los síntomas gastrointestinales y los efectos adversos secundarios a la quimioterapia. Se encontró diferencia estadísticamente significativa ($P < 0.05$) en 3 de las 5 variables estudiadas: Manifestaciones gastrointestinales, uso de antibióticos y sepsis. En cuanto a esta última el foco infeccioso gastrointestinal fue encontrado en 3 pacientes (10%) de aquellos que no recibieron probióticos y solo de 1 paciente (3.33%) que si recibió probióticos. Es probable que el resto de variables visitas a urgencias y hospitalizaciones no tuvieran significancia estadística debido al tamaño limitado de la muestra.

Se obtuvo Riesgo Relativo encontrando un $RR < 1$ en todos los casos, lo que nos traduce que el uso de probióticos puede ser considerado un factor protector, se obtuvo también número necesario de pacientes a tratar el cual se define como el número de individuos que hay que atender con el tratamiento experimental para producir, o evitar, un evento adicional respecto a los que se producirían con el tratamiento control, encontrando como mínimo 3 en manifestaciones gastrointestinales y máximo 33 en visitas a urgencias.

En los últimos años se ha definido que la microbiota intestinal juega un papel importante en la homeostasis del individuo con cáncer; y por tanto la evaluación de su uso como parte del manejo que disminuya los efectos secundarios y a los eventos asociados a su uso; pueden ser en un futuro; un manejo adyuvante para

mejorar la calidad de vida de estos pacientes disminuir complicaciones y costos a nivel hospitalario.

A pesar de ser un estudio piloto, los resultados indican que el uso de probióticos puede ser una buena alternativa en la disminución de complicaciones presentadas durante el periodo de nadir en pacientes que recibieron quimioterapia. Pese a que nuestro estudio tiene una población pequeña al ser un estudio piloto, abre puertas a nuevas líneas de investigación. Por lo que se recomienda realizar un ensayo clínico con un cálculo de muestra adecuado, así como incluir la búsqueda microbiológica en materia fecal, estratificar a los pacientes en el estudio y evaluar otro tipo de esquemas como es: uso de probióticos previo a la quimioterapia.

12. CONSIDERACIONES ETICAS.

- Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.
- Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.
- No existe conflicto de interés por parte de los investigadores.

13. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Childhood cancer. In: Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al., eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010. Bethesda, Md: National Cancer

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
SERVICIO DE PEDIATRIA
PROTOCOLO DE INVESTIGACION

Institute, 2013, Section 28.

2. Special section: cancer in children and adolescents. In: American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2014. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2014, pp 25-42.
3. (Reyna FJ, Perez Peña RD, Galindo DP, Limón RAE, Madrid MV. Association between an Incomplete Vaccination Schedule and Nosocomial Sepsis among Children with Cancer. World Journal of Vaccines, 2013, 3, 10-15).
4. Reyna J, Limón A, (2016) Tópicos Selectos de Pediatría, México: primera edición, Planeación y Desarrollo Editorial, (PyDESA), 252
5. Sanz Y, Collado MC, Dalmau J Contribución de la microbiota intestinal y del género Bifidobacterium a los mecanismos de defensa del huésped frente a patógenos gastrointestinales Acta Pediátrica Esp. 2006; 64: 74-78.
6. Reyna FJ, García BJC, Galindo DP, Limón RAE, Madrid MV. Antibiotic Use Before Chemotherapy: A Risk Factor for Developing Neutropenic Colitis in Children With Leukemia. J Pediatr Hematol Oncol 2015;37:121–127.
7. Childhood cancer. In: Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al., eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2013, Section 28.
8. Howlader N, Noone AM, Krapcho M: SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2013. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2015.
9. Special section: cancer in children and adolescents. In: American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2014. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2014, pp 25-42.
10. Barrington-Trimis JL, Cockburn M, Metayer C, et al.: Rising rates of acute lymphoblastic leukemia in Hispanic children: trends in incidence from 1992 to 2011. Blood 125 (19): 3033-4, 2015
11. (Reyna FJ, Perez Peña RD, Galindo DP, Limón RAE, Madrid MV. Association between an Incomplete Vaccination Schedule and Nosocomial Sepsis among Children with Cancer. World Journal of Vaccines, 2013, 3, 10-15).
12. Pérez-Saldívar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Martínez-Ávalos A, Medina-Sanson A, Espinosa-Hernández L, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. BMC Cancer 2011;11:355. doi:10.1186/1471-2407-11-355.
13. Fajardo-Gutiérrez A, Juárez-Ocaña S, González-Miranda G, Palma-Padilla V, Carreón-Cruz R, Mejía-Aranguré JM. General and specific incidence of cancer among children affiliated to the Mexican Institute of Social Security. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2007;45:579-592.
14. O'Brien M, Normal JL. Acute leukemia in children. En: Rakel RE, Bope ET,

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
SERVICIO DE PEDIATRIA
PROTOCOLO DE INVESTIGACION

eds. Conn's Current Therapy. USA: Saunders; 2008. pp. 202-225

15. Meckler G, Lindemulder S. Fever and neutropenia in pediatric patients with cancer. *Emerg Med Clin North Am* 2009;27:525- 544.
16. Campbell PG, Sen A, Yadla S, Jabbour P, Jallo J. Emergency reversal of antiplatelet agents in patients presenting with an intracranial hemorrhage: a clinical review. *World Neurosurg* 2010;74:279-285.
17. Margolin JF, Rabin KR, Steuber CP, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. En: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
18. Reyna J, Limón A, (2016) *Tópicos Selectos de Pediatría*, México: primera edición, Planeación y Desarrollo Editorial, (PyDESA), 252
19. Kumate J, Gutiérrez G, (2014) *Infectología Clínica*, México: 18 Edición Mendez Editores, 1-9
20. Hooper LV. Bacterial contributions to mammalian gut development. *Trends Microbiol.* 2004;12(3): 129-34.
21. Dai D, Walker WA. Protective nutrients and bacterial colonization in the immature human gut. *Adv Pediatr.* 1999;46:353-82 Macpherson AJ, Slack E. The functional interactions of commensal bacteria with intestinal secretory IgA. *Curr Opin Gastroenterol.* 2007; 23(6): 673-8.
22. Sanz Y, Collado MC, Dalmau J Contribución de la microbiota intestinal y del género *Bifidobacterium* a los mecanismos de defensa del huésped frente a patógenos gastrointestinales *Acta Pediatr Esp.* 2006; 64: 74-78.
23. Kumate j, gutiérrez g, (2014) *infectología clínica*, méxico: 18 edición mendez editores, 863-878
24. Schanaitman, C. A and klena, J, D. Genetics and lipopolysaccharidae biosynthesis in enterobacteria. *Microbiol. Rev.* 2007; 57: 655-682
25. Hall MJ, Williams SN, De Frances CJ, et al. Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals. *NCHS Data Brief.* 2011;62:1-8.
26. Macpherson AJ, Slack E. The functional interactions of commensal bacteria with intestinal secretory IgA. *Curr Opin Gastroenterol.* 2007;23:673-678.
27. Benson A.B., 3rd., Ajani J.A., Catalano R.B., Engelking C., Kornblau S.M., Martenson J.A., Jr., et al. (2004) Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol* 22: 2918-2926.
28. Valdovinos Díaz M. (2013) *Microbiota Intestinal en los trastornos digestivos. Probióticos, prebióticos y simbióticos. Revista de Gastroenterología de México*; 78 (Supl 1):25-27

29. Reyna FJ, Garcia BJC, Galindo DP, Limon RAE, Madrid MV. Antibiotic Use Before Chemotherapy: A Risk Factor for Developing Neutropenic Colitis in Children With Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015;37:121–127.
30. Boehm G, Lidestri M, Casetta P, Jelinek, Negretti F, Stahl B (2002) Supplementation of a bovine milk formula with oligosaccharide mixture increases count of faecal bifidobacteria in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 86: 178-181.
31. Agostoni C, Axelsson I, Braegger C, Goulet O, Koletzko B, Michaelsen K F, et al Probiotic bacteria in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN 2004: 38: 365-74.
32. Lin HC, Su BH, Chen AC, Lin TW, T Sai CH, Yen TF, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants *pediatrics*. 2005; 115:1-4
33. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:389-95.
34. Weston S, Halbert A, Richmond P, et al. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2005;90:892-7.
35. Benson A.B., 3rd., Ajani J.A., Catalano R.B., Engelking C., Kornblau S.M., Martenson J.A., Jr., et al. (2004) Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol* 22: 2918–2926
36. Reyna J, Limón A, (2016) *Tópicos Selectos de Pediatría, México: primera edición, Planeación y Desarrollo Editorial, (PyDESA), 252.*
37. Sanz Y, Collado MC, Dalmau J Contribución de la microbiota intestinal y del género *Bifidobacterium* a los mecanismos de defensa del huésped frente a patógenos gastrointestinales *Acta Pediátrica Esp.* 2006; 64: 74-78.
38. Diop L, Guillou S, Durand H. Probiotic food supplement reduces stress-induced gastrointestinal symptoms in volunteers: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Nutrition Research*. 2008;28(1):1-5.
39. Valdovinos M, Montijo E, Abreu A. Consenso mexicano sobre Probióticos en gastroenterología. *Revista de Gastroenterología de México* 017;82(2):156-178.

14. ANEXOS

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
SERVICIO DE PEDIATRIA
PROTOCOLO DE INVESTIGACION

14.1 TABLAS

TABLA 1. VARIABLES ESTUDIADAS								
VARIABLES		Grupo control (n= 30)	Grupo Probiótico (n=30)	P (I.C 0.05%)	RR	INTERVALO DE CONFIANZA		NNT
Manifestaciones gastrointestinales	Si	19 (63.3%)	9 (30%)	.009	0.47	0.25	0.87	3.0
	No	11 (36.6 %)	21 (70 %)					
Visitas a Urgencias	Si	10 (33.3%)	9 (30%)	.783	0.90	0.42	1.89	33.3
	No	20 (66.6 %)	21 (70%)					
Hospitalizaciones	Si	9 (30%)	4 (13.3%)	.121	0.44	0.15	1.28	5.8
	No	21 (70%)	26 (86.6%)					
Uso de antibióticos	Si	16 (53.3%)	8 (26.6%)	.035	0.5	0.25	0.98	3.7
	No	14 (46.6%)	22 (73.3%)					
Sepsis	Si	7 (23.3%)	2 (6.6%)	.043	0.28	0.06	1.26	5.8
	No	23 (76.6%)	28 (93.3%)					

P calculada con t de Student, RR: riesgo relativo, NNT: numero necesario a tratar

TABLA 2. COMPLICACIONES CLÍNICAS GASTROINTESTINALES

VARIABLES	Grupo control (n= 30)	Grupo Probiótico (n=30)	P
	19 (63.3%)	9 (30%)	
Dispepsia	4 (13.3%)	2 (6.6%)	Dif % 6.7 <p0.05
Distensión abdominal	2 (6.6%)	0 (0%)	Dif % 6.6 <p0.05
Meteorismo	1 (3.3%)	0 (0%)	Dif % 3.3 >p0.05
Estreñimiento	2 (6.6%)	1 (3.3%)	Dif % 3.3 >p0.05
Diarrea	5 (16.6%)	3 (10%)	Dif % 6.6 <p0.05
Nausea	3 (10%)	2 (6.6%)	Dif % 3.4 >p0.05
Vomito	2 (6.6%)	1 (3.3%)	Dif % 3.3 >p0.05

p obtenida por chi cuadrada

TABLA 3. MOTIVO DE CONSULTA A URGENCIAS

VARIABLES	Grupo control (n= 30)	Grupo Probiótico (n=30)	P
	10 (33.3%)	9 (30%)	
Procesos infecciosos gastrointestinales	6 (20%)	2 (6.6%)	Dif % 13.4 <p0.05
Procesos infecciosos de vías respiratorias	2 (6.6%)	2 (6.6%)	Dif % 0 >p0.05
Procesos infecciosos de vías urinarias	2 (6.6%)	2 (6.6%)	Dif % 0 >p0.05
Procesos infecciosos Piel y tejidos blandos	0 (0%)	1 (3.3%)	Dif % 3.3 >p0.05
Otros	0 (0%)	2 (6.6%)	Dif % 6.6 <p0.05
<i>p obtenida por chi cuadrada</i>			

TABLA 4. MOTIVOS DE HOSPITALIZACION

VARIABLES	Grupo control (n= 30)	Grupo Probiótico (n=30)	P
	9 (30%)	4 (13.3%)	
Procesos infecciosos gastrointestinales	4 (13.3%)	1 (3.3%)	Dif % 10 <p0.05
Procesos infecciosos de vías respiratorias	2 (6.6%)	1 (3.3%)	Dif % 3.3 >p0.05
Procesos infecciosos de vías urinarias	2(6.6%)	1 (3.3%)	Dif % 3.3 >p0.05
Procesos infecciosos Piel y tejidos blandos	0 (0%)	1 (3.3%)	Dif % 3.3 >p0.05
Otros	1 (3.3%)	0 (0%)	Dif % 3.3 >p0.05
<i>p obtenida por chi cuadrada</i>			

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
SERVICIO DE PEDIATRIA
PROTOCOLO DE INVESTIGACION

TABLA 5. PACIENTES QUE PRESENTARON SEPSIS Y ASILAMIENTOS

VARIABLES	Grupo control (n= 30) 7 (23.3%)	Aislamientos	Grupo Probiótico (n=30) 2 (6.6%)	Aislamientos	P
Procesos infecciosos gastrointestinales	3 (10%)	1. <i>Klebsiella oxytoca</i> 2. <i>Staphylococcus hominis</i> + <i>Escherichia coli</i> ESBL 3. <i>Streptococcus viridans</i>	1 (3.33%)	1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Dif % 6.7 <p0.05
Procesos infecciosos de vías respiratorias	2 (6.66%)	1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 2. <i>Streptococcus viridans</i> + <i>Candida albicans</i>	0		Dif % 6.6 <p0.05
Procesos infecciosos de vías urinarias	2 (6.66%)	1. <i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Klebsiella oxytoca</i> 2. <i>Escherichia coli</i> ESBL	0		Dif % 6.6 <p0.05
Procesos infecciosos Piel y tejidos blandos	0		1 (3.33%)	1. <i>Escherichia coli</i> ESBL + <i>Staphylococcus aureus</i>	Dif % 3.3 >p0.05
Otros	0		0		Dif % 0 >p0.05

p obtenida por chi cuadrada

14.2. CERTIFICADO DE ETICA NIH



Certificado de finalización

La Oficina para Investigaciones
Extrainstitucionales de los Institutos Nacionales
de Salud (NIH) certifica que **Cecilia García
Parra** ha finalizado con éxito el curso de
capacitación de NIH a través de Internet
"Protección de los participantes humanos de la
investigación".

Fecha de finalización: 10/28/2016

Número de certificación: 373346

