



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL CENTRAL DE ALTA ESPECIALIDAD SUR DE PETRÓLEOS
MEXICANOS

**Tesis de Posgrado para obtener el título de médico especialista en
Pediatria**

Utilidad de los niveles séricos de interleucina 10 (IL-10) como marcador diferencial entre la fiebre ocasionada por sepsis nosocomial y la fiebre de origen no infeccioso en niños con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el servicio de pediatría del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos en el periodo Diciembre 2014-Diciembre 2015.

Presenta:

Dra. María Fernanda Fernández Bautista

Correo electrónico:

mariafernanda.fb@gmail.com

Generación:

2013-2015

Miembros del comité de tesis

Director de Tesis:

Dr. Jesús Reyna Figueroa.

Asesores:

Dra. Ana Elena Limón Rojas

Dra. Patricia Galindo Delgado

MEXICO, DISTRITO FEDERAL JULIO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



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

Director del Hospital Central Sur de Alta Especialidad

PEMEX

Dra. Judith López Zepeda

Jefa del Departamento de Enseñanza e

Investigación

Dra. Ana Elena Limón Rojas

Profesor Titular del Curso

Dr. Guillermo Hideo Wakida Kuzunoki

Profesor adjunto del curso y Jefe de servicio

Dr. Jesús Reyna Figueroa

Tutor de Tesis

Dra. Patricia Galindo Delgado

Asesor de Tesis

Dedicatorias



A mis padres Rossana y Fernando

A mis hermanas Andrea y Rossana

A mi abuela Carolina

A cada uno de mis maestros

A mis compañeros y amigos

A cada uno de los que comparten conmigo mi pasión por la Medicina

Agradecimientos

A mi madre Rossana por ser un ejemplo a seguir, por enseñarme cómo enfrentar la vida con fortaleza, por guiarme siempre con fe , por abrigarme en cada problema , gracias por tu comprensión, por ser mi cómplice en cada proyecto y por creer siempre en cada una de mis ideas.

A mi padre Fernando por llevarme de la mano, por su confianza incondicional , por responderme siempre con hechos , por mostrarme la responsabilidad y la obligación, por ser mi fortaleza en los momentos mas difíciles y un ejemplo a seguir.

A mis hermanas Andrea y Rossana gracias infinitas por su compañía, por ser mi inspiración para convertirme en un ejemplo a seguir para ustedes, por todo el apoyo que me han brindado, de ustedes aprendo día a día como salir adelante en la vida

Gracias a mi familia soy la mujer que soy al dia de hoy. Los amo.

En especial a la Dra. Ana Elena Limón , por ser una mujer admirable tanto en el ámbito médico como personal, llena de fortaleza y determinación, de ella aprendí no solo a cumplir con objetivos si no a realizarlos con la mejor calidad y humildad, por guiarme en mi camino a la pediatría.

A mi tutor de tesis el Dr. Jesús Reyna por confiar en mi para realizar en este proyecto y por brindarme su apoyo y experiencia para llevarlo a cabo, por enseñarme no solo la parte medica sino humana de la medicina. Siempre tendrá mi admiración y agradecimiento

A la Dra. Patricia Galindo mi asesor de tesis por ser un humano ejemplar, por enseñarme la medicina de otra manera, llena de humanidad y alegría, por estar siempre a mi lado y del de mis compañeros, por apoyarme y darme la confianza en cada paso en mi camino.

Al resto de mis médicos Adscritos Dr. Octavio Orihuela , Dr. Guillermo Wakida, Dr. Juan Carlos Medina , Dr. Gustavo Castrejon , Dra. Xochitl Ramírez , Dr. Isael Godoy, Dra. Aleida de los Ángeles , Dra. Sofia Peña, Dra. Aurora Valdivia, y a muchos otros que son ejemplo de experiencia y dedicación a la pediatría, gracias .

A mis pacientes ya que gracias a ellos estoy aquí.

Gracias a cada una de las personas que han compartido mi alegría por la pediatría.

*Solo hay felicidad donde hay virtud y esfuerzo serio,
pues la vida no es un juego*

-Aristoteles-

Índice

1. Definición del problema.....	7
---------------------------------	---

2. Marco teórico.....	8
2.1 Definiciones operativas	9
2.2 Papel de la IL-10 en sepsis.....	12
2.3 Actividad biológica de la il-10 en el paciente con cáncer.....	14
2.4 Evaluación de las concentraciones de IL-10 en niños	15
con patología oncológica y NF	
3. Justificación.....	15
4. Pregunta de investigación.....	16
5. Hipotesis.....	16
5.1 Hipótesis nula.....	16
5.2 Hipótesis alterna.....	16
6. Objetivo general.....	17
6.1 Objetivos particulares.....	17
7. Material y métodos.....	17
7.1 Tipo de estudio.....	17
7.2 Definición del universo.....	18
7.3 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	18
7.3.1 Criterios de inclusión generales (para los cinco	18
grupos de comparación)	
7.3.2 criterios de inclusión particulares por grupo.....	18

7.3.3	criterios de exclusión.....	19
7.4	Métodos de selección de la muestra	19
8	Arquitectura del estudio.....	20
9	Muestro, tamaño de la muestra y cálculos del poder	20
10	Análisis estadístico por objetivo	21
11	Operatividad.....	21
	11.1 operatividad en laboratorio.....	22
12	Limitaciones del estudio	26
13	Consideraciones éticas.....	26
14	Resultados	27
15	Discusión.....	29
16	Conclusión	31
17	Referencias bibliográficas	32
18	Anexos.....	34

1. Definición del problema

La detección oportuna de sepsis en el niño con neutropenia y fiebre (NF) por cáncer es uno de los mayores retos para el personal de salud. Se han publicado diferentes estudios que evalúan biomarcadores en pacientes en estado crítico con sepsis; sin embargo la mayoría de ellos establecen que no pueden ser usados en niños inmunosuprimidos, ni en sujetos con cáncer en estadio terminal¹. La desregulación de los eventos que son comunes entre la sepsis y el cáncer, como la hipoxia, el daño tisular, la apoptosis y la inflamación, impactan en los valores del biomarcador en estudio, y su capacidad de evaluación como discriminadores de sepsis pudiera no ser útil en pacientes con cáncer y NF².

Interleucina 10 (IL-10) es una citocina antiinflamatoria importante en el proceso séptico y es una de las responsables de la regulación de la respuesta proinflamatoria; diferentes estudios la han definido como un biomarcador pronóstico al demostrar su elevación en sujetos con NF². En el presente estudio establecemos la necesidad de evaluar las concentraciones séricas de IL-10 en grupos de pacientes, que favorezcan la diferenciación entre el niño con NF séptico y el niño con fiebre de origen no infeccioso..

2. Marco teórico

La sepsis nosocomial es una de las principales causas de muerte en el niño con neutropenia y fiebre (NF), complicación que se presenta como consecuencia del tratamiento quimioterapéutico del cáncer. En ellos, se producen infecciones graves incluso tras el inoculo de una baja cantidad de bacterias u hongos que no pueden detectarse solo con cultivos y preocupantemente la demora en el inicio de antimicrobianos puede ser mortal; especialmente en la sepsis producida por bacterias Gram negativas; motivo por el cual la fiebre en el sujeto con neutropenia se trata primariamente como si fuera producida por una infección³, favoreciendo el incremento en el costo de la atención por parte de los servicios de salud, particularmente por el uso de antibióticos, de recursos diagnósticos y por la estancia hospitalaria prolongada⁴.

En los últimos años, se han estudiado algunos biomarcadores (parámetros biológicos asociados con la presencia y la gravedad de una enfermedad) la gran mayoría de ellos estudiados en muestras sanguíneas o séricas y relacionados con el microorganismo o con la respuesta del hospedero como opción para discriminar sepsis en el niño con NF; encontrando una serie de ventajas y desventajas^{1,5,6}.

Pierrakos et al (2010), estableció la existencia 178 biomarcadores, evaluados en 3370 estudios (promedio de 18.9 artículos por biomarcador), que han sido utilizados como discriminadores diagnósticos y pronósticos en sepsis evidenciando que es un tema que se revisa continuamente⁷. Las conclusiones obtenidas por los estudios clarifican la necesidad de que los biomarcadores provean información adicional

a la sospecha y experiencia clínica; concluyendo que las limitaciones deben ser tomadas en cuenta para la toma de decisiones⁸.

2.1 Definiciones operativas

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) se denomina al conjunto de signos y síntomas comunes en la respuesta frente a agresiones diversas que suscitan inflamación (no necesariamente infecciones). Se necesita de al menos de 2 de los siguientes 4 criterios (uno de ellos debe ser temperatura o recuento leucocitario anormal).

1. temperatura central $> 38.5\text{ C}$ o $< 36\text{C}$.
2. taquicardia $> 2\text{ DS}$ sobre el valor normal o bradicardia $< p10$
3. frecuencia respiratoria $> 2\text{D}$ sobre el valor normal o ventilación mecánica
- 4 .leucocitosis o leucopenia según edad o $> 10\%$ de formas inmaduras.

Sepsis es infección que cursa con SRIS, entendiéndose que esta infección supone la presencia de gérmenes patógenos en cualquier tejido o fluido muestral del organismo y no exclusiva ni necesariamente en la sangre. Por tanto, puede haber sepsis con o sin bacteriemia.

Sepsis grave es definida como sepsis que conduce a hipoperfusión tisular o falla orgánica, la cual puede manifestarse con alguno de los siguientes signos

- Hipotensión (Presión sistólica menor a 90 mmHg , PAM $< 70\text{ mm/hg}$ o un descenso de $> 40\text{ mmHg}$ o menos de dos desviaciones estándar para la edad.

- Niveles séricos de lactato superiores a los valores normales
- Diuresis media horaria <0.5 ml/kg/hr por más de dos horas a pesar de una buena corrección con líquidos.
- Daño agudo pulmonar con una relación $PaO_2/FiO_2 <250$ ante la presencia de neumonía.
- Una creatinina de >2.0 mg/dl, bilirrubinas de >2.0 mg/dl y plaquetas de menos de 100,000.

Shock séptico es definido como sepsis grave con hipotensión arterial que persiste a pesar de la infusión de volumen (se trata de un tipo de shock distributivo). Debido a que los niños y neonatos poseen mayor tono vascular que los adultos, el estado de shock está presente mucho antes de la aparición de hipotensión, por lo que en estos pacientes está definido por la aparición de taquicardia (puede estar ausente en pacientes hipotérmicos) con signos de hipoperfusión^{9,10}.

Sepsis nosocomial Se define como aquella infección que se desarrolla en un hospital o es producida por microorganismos adquiridos durante la hospitalización. A efectos prácticos se considera Sepsis nosocomial a la que aparece con posterioridad a las 48 horas del ingreso del paciente.

Bacteremia se define como presencia de bacterias viables en la sangre.

IL-10 es una citocina inmunorreguladora que juega un papel importante en la función celular linfocítica y mielocítica. Tiene la habilidad de bloquear la síntesis de citosinas y la acción celular de macrófagos, células T y células NK. De igual manera participa en la regulación de proliferación y diferenciación de células B y mastocitos su principal función biológica se

observa en la limitación y en la terminación de la respuesta inflamatoria; es decir propiedad antiinflamatoria.

Hemocultivo cultivo microbiológico de una muestra de sangre obtenida por una punción independiente, donde se puede o no reflejar una bacteremia.

Septifast es un test de laboratorio que detecta 25 de las sepsis bacterianas y fúngicas nosocomiales más comunes directamente en una muestra de sangre, proviendo resultados hasta en 6 horas con alta sensibilidad.

Colitis neutropénica La enterocolitis neutropénica es un síndrome clínico que se desarrolla principalmente en pacientes con neoplasias hematológicas sometidos a tratamiento con altas dosis de quimioterapia. Su patogenia se desarrolla por múltiples mecanismos; proceso inflamatorio secundario a infiltración de células linfomatosas, esto compromete el aporte sanguíneo, produciendo daño de la mucosa como isquemia, necrosis y perforación, invasión bacteriana transmural.

Absceso en órganos internos colección de pus localizada en una zona anatómica concreta, formada por restos de leucocitos degradados, bacterias, tejido necrótico y exudado inflamatorio, y rodeada de una zona de tejido inflamatorio, fibrina y tejido de granulación

Neumonía es una enfermedad del sistema respiratorio que consiste en la inflamación de los espacios alveolares de los pulmones secundaria a un proceso infeccioso.

Neutropenia recuento de neutrófilos <500 células/ml o que se prevee que disminuya por debajo de 500 en las siguientes 48 horas. Se considera neutropenia absoluta cuando está por debajo de 100 células/ml.

Fiebre temperatura oral aislada mayor o igual a 38,3° C o mayor o igual a 38° durante más de 1 hora. En pacientes neutropénicos basta con una determinación aislada y no debe esperarse una hora para iniciar el tratamiento. En pacientes con neutropenia no se debe tomar la temperatura rectal por lesiones en ano y recto o riesgo de colonización bacteriana.

2.2 Papel de la IL-10 en sepsis

La respuesta inmune efectiva implica la participación de diferentes grupos celulares y complejas interacciones entre ellas, que están mediadas por una serie péptidos o glicoproteínas de bajo peso molecular llamadas citocinas, que se producen de novo en los primeros segundos de la activación celular. Tienen una vida media muy limitada y actúan localmente estimulando los receptores celulares específicos¹¹.

Las citocinas funcionan como mensajeros del sistema inmune que regulan la intensidad, estimulando o inhibiendo la proliferación de células, la producción de anticuerpos o de otras citocinas. Estas son secretadas por diferentes células implicadas en la respuesta inmune ante a un estímulo, y actúan sobre las células que expresan en su membrana receptores específicos. La unión de una citocina a su receptor de membrana transmite una señal hacia el interior celular que conduce a cambios en la activación y expresión de genes. Además, en el suero se han detectado receptores solubles para las

distintas citoquinas cuya acción es contribuir a la regulación de la actividad de las mismas^{11,12}.

IL-10 es una citocina inmunoreguladora producida por muchas poblaciones celulares; cuya principal función biológica es la limitación y la terminación de la respuesta inflamatoria; así como regulación de la diferenciación y proliferación de algunas células de función inmunológica como las células T, células B, Natural killers, células presentadoras de antígeno, mastocitos y granulocitos¹¹.

La IL-10 es la citocina antiinflamatoria más importante de la respuesta inmune. Al inhibir citocinas proinflamatorias como: TNF- α , IL-1 β , IFN- γ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18.^{12,13} Degrada el RNA mensajero encargado de la síntesis de estas citocinas y atenúa la expresión celular del receptor para el TNFR-1 y promueve la liberación de estos receptores a la circulación sistémica. También inhibe la expresión en superficie del complejo mayor de histocompatibilidad clase II, la producción de neutrófilos, de células NK y la síntesis de óxido nítrico, de- gelatinasa y colagenasa.

La IL-10 bloquea la apoptosis de células inmunes como linfocitos T y neutrófilos. La IL-10 se sintetiza de manera proporcional a la intensidad del estímulo inflamatorio. Todos los trabajos apuntan al TNF- α como el principal estímulo para su secreción. Los niveles séricos de IL-10 durante la sepsis grave encontrados en estudios están elevados de forma significativa respecto a los controles y a los supervivientes¹².

De manera brusca, los niveles caen por debajo de los niveles normales y se mantienen por debajo de dichos niveles durante toda la evolución de la sepsis e incluso después, en la fase de recuperación, permanecen descendidos. Esta caída brusca se produce a las 48 horas y es tan llamativa que es capaz de discriminar el pronóstico, de tal manera que los pacientes que fallecieron normalizaron sus valores, mientras que los supervivientes mostraron niveles significativamente bajos. Los niveles basales fueron más elevados en los enfermos que padecieron shock, SDRA, fracaso renal agudo o coagulopatía, que en aquellos que no aquejaron estos fallos orgánicos. La relación entre los niveles de IL-10 y TNF- α ha sido utilizada como un índice pronóstico al ingreso en enfermos con diferentes infecciones y su asociación con mortalidad . La IL-10 también ha sido estudiada como agente terapéutico¹².

2.3 Actividad biológica de la il-10 en el paciente con cáncer.

Aunque la relación entre IL-10 y el cáncer ha sido ampliamente estudiada, el papel final de la IL-10 en la biología del tumor sigue siendo enigmático. La importancia de la IL-10 dentro del microambiente del tumor, que puede ser sostenida por las células malignas y macrófagos infiltrantes del tumor y linfocitos . La IL-10 puede favorecer el crecimiento del tumor por estimulación de la proliferación celular y la inhibición de la apoptosis de células¹³.

Los altas concentraciones sistémicas de IL-10 se correlacionan con la no supervivencia de algunos pacientes de cáncer , sin embargo, esto podría reflejar simplemente la gravedad de la enfermedad. La IL-10 desempeña un papel importante en una fase temprana de actividad tumoral¹⁴.

2.4 Evaluación de las concentraciones de IL-10 en niños con patología oncológica y NF

En un estudio publicado en 2011 observaron que en 100 pacientes hematológicos que recibieron quimioterapia y desarrollaron neutropenia febril, la IL-10 fue el mejor predictor de complicaciones por encima de biomarcadores como procalcitonina y Proteína C reactiva¹⁵.

Se ha establecido además que los niveles de IL-10 en pacientes pediátricos oncológicos que desarrollaron NF tienen una sensibilidad de 73% y especificidad 92% . Además se demostró que los niveles de IL-10 pueden identificar tempranamente sepsis^{15,16}. Hann et al, encontraron que el valor predictivo positivo de IL-10 es del 86% y considerando que la IL-10 podría ser utilizado como un biomarcador para la exclusión de bacteremia en fases tempranas de la infección¹⁶.

3. Justificación

El estudio del comportamiento sérico de diferentes discriminadores de sepsis en niños con neutropenia y fiebre se han realizado en los últimos años, todos ellos con diferentes resultados. Se han propuesto mecanismos que explican el daño orgánico y celular en el niño séptico, en los que se incluye a la hipoxia, al daño tisular y a la presencia de mediadores inflamatorios. Recientemente, se ha determinado que IL-10 juega un papel primario en la patogénesis y desarrollo de disfunción orgánica; aunque existen grupos de pacientes como los que padecen cáncer, donde su estudio asociado a sepsis, es controvertido y se ha considerado como un modelo al que difícilmente debe tomarse en cuenta para estudiar sepsis. En ambas enfermedades (cáncer y sepsis); se ha demostrado una elevación

significativa de IL-10 en sangre, sin embargo los resultados han sido cuestionados ante la falta de comparación con otros grupos.

Se ha expresado la necesidad de comparar los niveles séricos de IL-10 entre cinco grupos: 1) Al momento del diagnóstico de cáncer, previo al uso de quimioterapia, 2) De 5 a 7 días posteriores al inicio de quimioterapia, 3) En sujetos con NF sin evidencia de proceso infeccioso, 4) En sujetos con NF con evidencia de proceso infeccioso, y 5) Grupo control correspondiente a sujetos con sepsis sin cáncer. Planteamiento que busca conocer las diferencias entre el paciente con cáncer séptico y el paciente con cáncer sin sepsis; como requisito inicial antes de proponer estas moléculas como una mejor manera de discriminar al paciente oncológico con sepsis, del que no lo está.

4. Pregunta de investigación

En niños con cáncer y neutropenia; ¿los niveles séricos de IL-10 pueden diferenciar la fiebre de origen infeccioso de la fiebre no infecciosa?

5. Hipótesis:

5.1 Hipótesis nula: Los niveles séricos de IL-10 en Niños con neutropenia febril y sospecha de sepsis serán diferentes a los pacientes con diagnóstico recién de cáncer o en tratamiento quimioterapéutico.

5.2 Hipótesis alterna. Los niveles séricos de IL-10 en Niños con neutropenia febril y sospecha de sepsis serán similares a los pacientes con diagnóstico recién de cáncer o en tratamiento quimioterapéutico.

6. Objetivo General:

Establecer si existen patrones diferenciales en los niveles de IL-10 en niños con leucemia sin sepsis y cuando se agrega un proceso infeccioso sistémico.

6.1 Objetivos particulares

-Establecer la variación de los niveles séricos de IL-10 durante la evolución del individuo con leucemia, de acuerdo a 3 grupos: 1) diagnóstico, 2) quimioterapia, 3) sospecha de sepsis con evidencia de infección y 4) sepsis corroborada con evidencia de infección.

- Determinar si los niveles séricos de IL-10 son eficaces en discriminar bacteremia en niños con leucemia y sospecha de sepsis

7. Material y métodos

7.1 Tipo de estudio:

- a) Objeto de estudio: clínico.
- b) Fuente de datos: datos primarios
- c) Tiempo en el que se estudia el evento: transversal
- d) Control de las variables: observacional.
- e) Fin o propósito: exploratorio, descriptivo.

7.2 Definición del universo

El Hospital Central Sur es una institución de referencia que pertenece al Sistema de Salud de Petróleos Mexicanos. La mayoría de los pacientes vienen de estados como Veracruz, Tamaulipas, Campeche, Oaxaca, Guanajuato y Tabasco. Entre otros, la unidad de pediatría se ocupa de los niños con enfermedades hemato-oncológicas que reciben quimioterapia de especialistas en hematología y oncología.

7.3 criterios de inclusión, exclusión y eliminación

7.3.1 Criterios de inclusión generales (para los cinco grupos de comparación):

- Edades entre 2 y 17 años.
- Derechohabientes del sistema de salud de Petróleos Mexicanos.
- Firma del consentimiento informado.

7.3.2 Criterios de inclusión particulares por grupo.

- 1) Grupo 1: Sujetos con diagnóstico reciente de LLA o recaída, sin el uso de quimioterapia, con o sin fiebre, con o sin neutropenia.
- 2) Grupo 2: Sujetos con diagnóstico reciente de LLA o de recaída, con el uso de al menos siete días de quimioterapia (ventana esteroidea)
- 3) Grupo 3: Pacientes con diagnóstico de LLA con neutropenia y fiebre, sin evidencia de proceso infeccioso (cultivo positivo o sepsis positivo o evidencia de proceso infeccioso como es neumonía, absceso en órgano interno, o colitis neutropénica).

- 4) Grupo 4: Pacientes con neutropenia y fiebre, sin evidencia de proceso infeccioso (cultivo negativo, septifast negativo, y sin evidencia de proceso infeccioso como es neumonía, absceso en órgano interno, o colitis neutropénica).
- 5) Grupo 5: Paciente con sepsis sin cáncer. (cultivo positivo o septifast positivo o evidencia de proceso infeccioso como es neumonía, absceso en órgano interno).

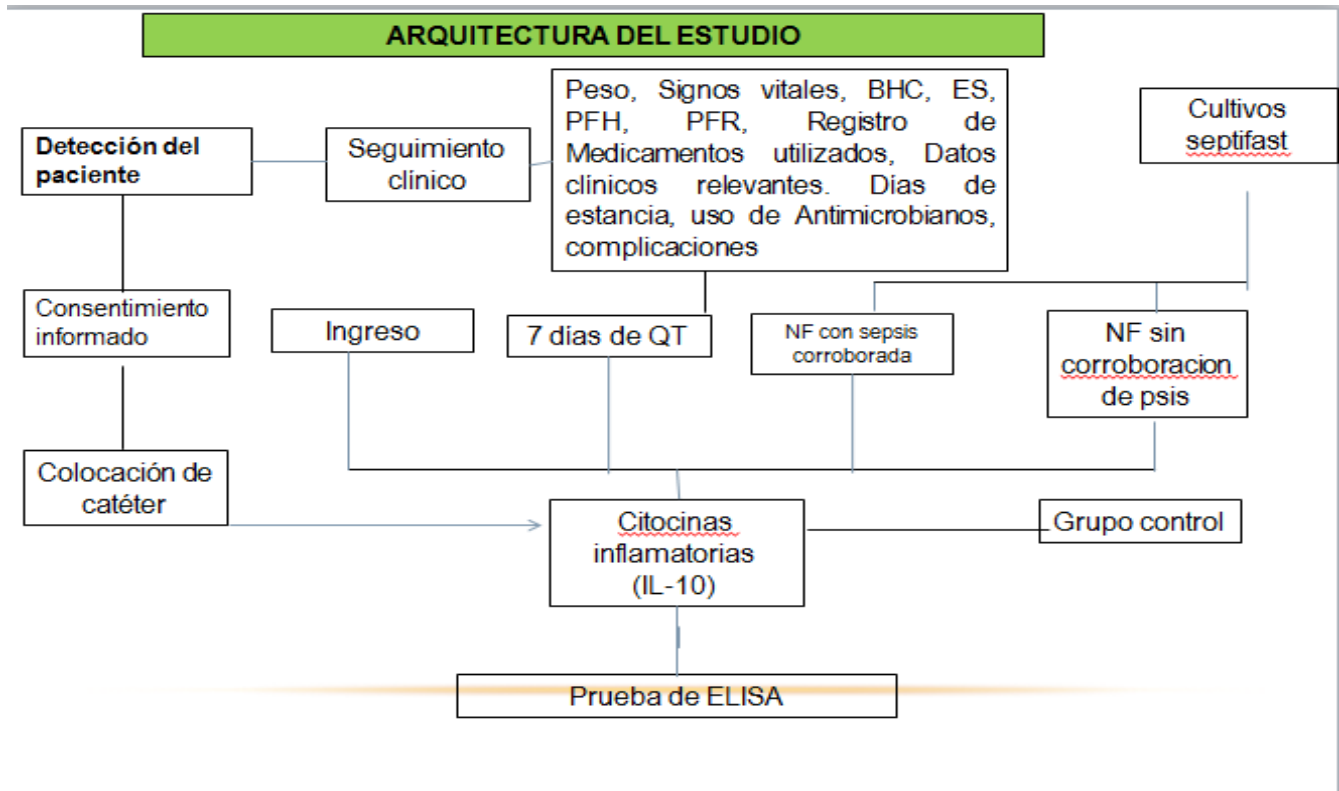
7.3.3 Criterios de exclusión.

- Necesidad de cirugía mayor
- Uso de antibióticos (profilácticos) por más de 48 horas previo a la fiebre
-

7.4 Métodos de selección de la muestra.

La muestra de selección son los pacientes con enfermedad hemato-oncológica; que son atendidos en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de acuerdo a casos consecutivos, y en el caso de NF se utilizó muestreo con reemplazo.

8. Arquitectura del estudio



9. Muestreo, tamaño de la muestra, cálculos de poder.

Muestreo no aleatorizado, con inclusión de casos conforme se presentaron. Tomando en cuenta estudios previos donde se ha reportado medianas para IL-10 de 8,156.6 pg/ml con desviación estándar de 813.4 en pacientes con sepsis grave. Utilizando un índice de confiabilidad del 95%, se establecen 10 pacientes por grupo. Total de 50 individuos. Se validó el tamaño de muestra observando en la literatura, en estudios como el de Keatings (diferencias de al menos un 10% en los valores de citocinas), asumió una potencia del 90%, un valor alfa del 5% y unas pérdidas del 25%. Incluyó 27 individuos, 15 sin sepsis y 12 con sepsis.

10. Análisis estadístico por objetivo

Objetivo	Análisis estadístico	Objetivo	Análisis estadístico
<p>Establecer si existen patrones diferenciales en los niveles de IL-10 en niños con leucemia sin sepsis y cuando se agrega un proceso infeccioso sistémico.</p>	<p>Diferencia de medias</p>	<p>Establecer la variación y la diferencia entre los valores promedio de los niveles séricos moléculas de apoptosis y de citocinas inflamatorias durante la evolución del individuo con leucemia, de acuerdo a 4 etapas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) diagnóstico, 2) quimioterapia, 3) sepsis corroborada 4) sepsis no corroborada 	<p>Los resultados serán reportados como medias y error estándar de la media La comparación entre grupos será realizada usando U de Mann - Whitney Análisis de varianza</p>
<p>Determinar si los niveles séricos de IL-10 son eficaces en discriminar bacteremia en niños con leucemia</p>	<p>Curvas ROC. (valores vs identificación microbiana) Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, Valores de Verosimilitud,.</p>		

11. Operatividad:

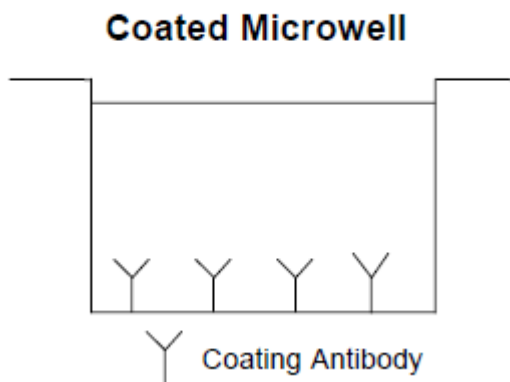
- 1) Se identificó al paciente y se incluyó en el estudio.
- 2) Se obtuvo sangre en tubo con EDTA y tubo sin anticoagulante
- 3) El tubo de EDTA se utilizó para la prueba de septifast (solo en sujetos con neutropenia y fiebre).
- 4) En el tubo sin anticoagulante se obtuvo suero para cuantificación de IL-10.
- 5) Además de lo anterior, se obtuvo un hemocultivo (1 ml de sangre) para el grupo de neutropenia y fiebre.

11.1 Operatividad en Laboratorio:

Cuantificación de IL-10.

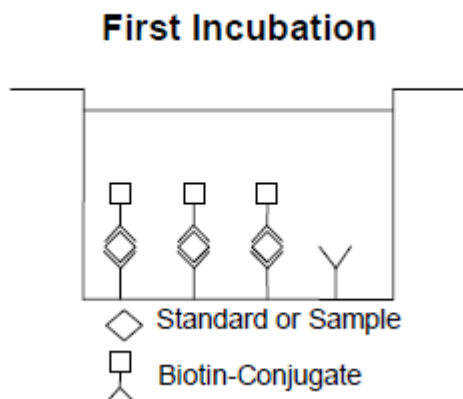
La medición de la IL-10 se efectuó mediante el kit comercial Human IL-10 High Sensitivity ELISA de eBioscience®. El cual consiste en un inmuno –ensayo de tipo competitivo donde la IL-10 biotinilada en los micropocillos y la IL-10 contenida en la muestra compiten por los sitios de unión específicos de los anticuerpos anti-IL-10. El límite de detección de la concentración de la inoglobulina es de 0.05pg/ml bajo el siguiente procedimiento:

Figure 1



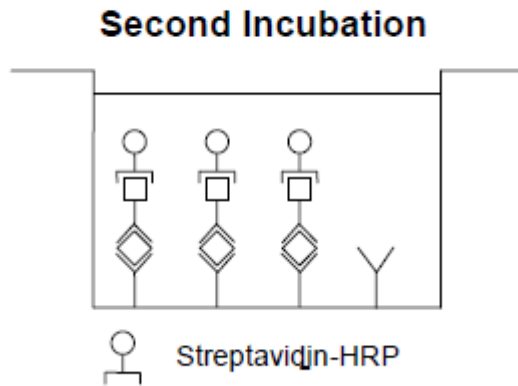
Un anticuerpo de recubrimiento de IL-10 anti-humano se adsorbe sobre micropocillos.

Figure 2



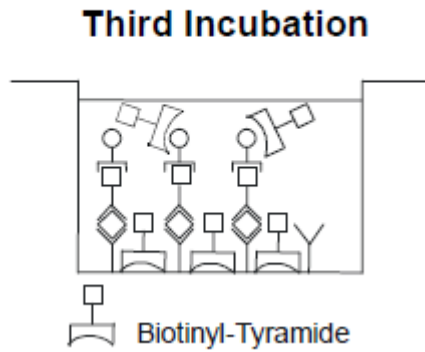
La IL-10 presente en la muestra se une a los anticuerpos adsorbidos en los micropocillos. Se añade un anticuerpo conjugado con biotina anti-humano de IL-10 y se une a la IL-10 humana capturada por el primer anticuerpo.

Figure 3



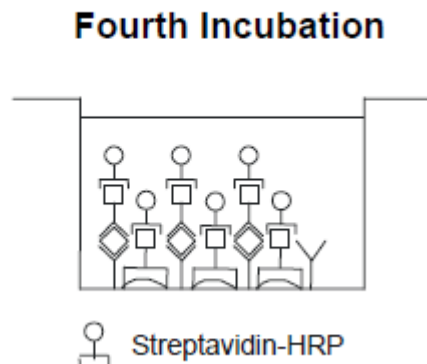
Después de la incubación el anti-humano de IL-10 no conjugado se retira de anticuerpos durante un paso de lavado. Se añade y estreptavidina-HRP y se une a la biotina -conjugada anti-humana de del anticuerpo de IL-10

Figure 4



Después de la incubación, la estreptavidina-HRP no unida se elimina durante una etapa de lavado, y el reactivo de amplificación I (Biotinil-tiramida) se añade a los pocillos.

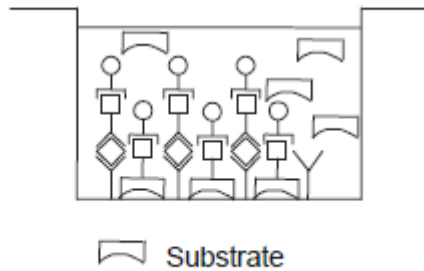
Figure 5



Después de la incubación de amplificación I que no se unio, se remueve en una etapa de lavado y un reactivo de amplificación II (estreptavidina-HRP) es añadido.

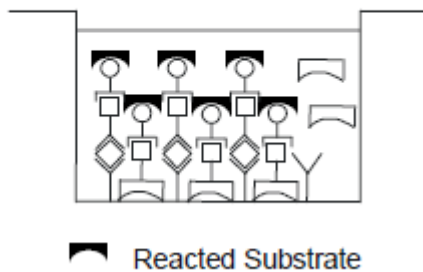
Figure 6

Fifth Incubation



Después de la incubación, reactivo de amplificación II no unido se elimina durante un paso de lavado y la solución del sustrato del reactivo con HRP, se añade.

Figure 7



Un producto coloreado se forma en proporción a la cantidad de IL-10 humana presente en la muestra. La reacción se termina por adición de ácido y la absorción se mide a 450 nm. Una curva estándar se preparada a partir de 7 diluciones de IL-10 humana.

Hemocultivos.

La muestra sanguínea se obtuvo por punción directa de vena periférica, por medio de catéter venoso permanente (porth-a-cath) o catéter venoso central; se llevó a cabo por personal médico calificado, el material a usar fue estéril y desechable, bajo protocolo estricto de asepsia y antisepsia con lavado de manos, uso de campos estériles, bata quirúrgica, gorro y guantes, previo aseo de la zona con gluconato de chlorhexidina al 2% / alcohol isopropílico al 70%, Se obtuvo un total de 1-3 ml y se colocó la muestra en el Sistema automatizado Bact-alert® (Organon Teknika Corp, Durham, N:C) hasta obtener resultados positivos o negativos a crecimiento microbiano por espacio de 72 horas. A los

cultivos positivos se les realizó tinción de Gram y se cultivaron en medios agar sangre de carnero al 5%, MacConkey, Sal y manitol, agar chocolate y agar papa dextrosa y posteriormente identificados en el sistema automatizado microscan® (Organon Teknika Corp, Dirham, N:C).

Septifast

La muestra sanguínea se obtuvo por punción directa de vena periférica, por medio de catéter venoso permanente (porth-a-cath) o catéter venoso central, bajo protocolo estricto de asepsia y antisepsia. Se obtuvo un total de 4-5 ml y se colocó en tubo vacutainer tapón morado ETDA y fue enviado en las condiciones establecidas al laboratorio DIAGNOMOL S.A DE C.V donde se realizó el test The LightCycler® SeptiFast mediante reactivos de calidad MGRADE de Roche (Roche Molecular Diagnostics); permite detectar 25 de las sepsis bacterianas y fúngicas nosocomiales más comunes directamente en una muestra de sangre obteniendo resultados en un periodo de 6 horas. Los microorganismos gram negativos detectados son *Escherichia coli*, *Klebsiella (pneumoniae / oxytoca)*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter (cloacae / aerogenes)*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia*; entre los gram positivos *Staphylococcus aureus*, *CoNS (Coagulase negative Staphylococci)*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis* y los hongos *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida glabrata* y *Aspergillus fumigatus*. La transcripción interna de la región del genoma bacteriano y fúngico fue seleccionada como una región diana óptima para permitir una detección altamente sensible así como la diferenciación de las especies, la muestra de ADN se amplifica mediante PCR.

12. Limitaciones del estudio

La baja sensibilidad del hemocultivo como dato clasificador del paciente, se trató de subsanar utilizando PCR multiplex (septifast) para identificación de bacterias y de hongos. Dependiendo la distribución de los sujetos un sub-análisis puede realizarse considerando sépticos a quienes tengan evidencia de un proceso infeccioso, no necesariamente hemocultivo. (absceso en órgano interno, radiografía con neumonía o cultivo de tejido estéril). Otra limitante el tamaño de la muestra para cada grupo y la no estratificación por fase de sepsis o gravedad.

13. Consideraciones éticas.

Aun cuando se estudiaron pacientes y de estos se las muestras obtenidas sanguíneas; varias de ellas (hemocultivo, biometría hemática, Rx de tórax y de imagen en caso necesario) son parte del protocolo de estudio institucional del paciente con sospecha de sepsis. El resto de estudios que se obtuvieron como septifast y análisis de moléculas de apoptosis, se anexaron en la toma de las anteriores y se obtuvieron a través de catéter para evitar punciones innecesarias.

Como no se estableció intervención alguna en los pacientes una vez que no se administró medicamentos de experimentación, el riesgo del estudio se puede establecer como riesgo superior al mínimo.

Los padres o tutores autorizaron la participación en el estudio, y se les explicó el objetivo y la manera como se realizó el estudio; así mismo supieron que los datos

obtenidos serán confidenciales, y solo pueden ser revelados si alguna autoridad competente lo solicita.

Los resultados de los estudios no se tomaron en cuenta para decisiones clínicas en el paciente, una vez que fueron realizados con fines de investigación únicamente.

El manejo de muestras en el hospital, el transporte a laboratorio, se realizó de acuerdo a la normatividad institucional.

14. Resultados

Un total de 36 sujetos con leucemia y NF, además de 6 sujetos con sepsis sin leucemia como controles fueron incluidos en el análisis; de acuerdo a la siguiente distribución entre los grupos: Grupo 1= nueve, Grupo 2= siete, Grupo 3= once, Grupo 4= nueve y Grupo 5= seis sujetos.

Veinte sujetos correspondieron al sexo masculino y 22 al sexo femenino. El promedio de edad fue de 12.3 años con un rango entre los 2 y los 17 años. Todos presentaron fiebre para ser considerados en la inclusión del estudio.

La evaluación de órganos afectados estableció que 11 (26.1%) individuos tuvieron dos órganos afectados, quince (34.7%) tuvieron 3 órganos afectados, y 16 (38.0%) más de tres órganos afectados. De acuerdo al órgano dañado se encontró que el hígado presentó disfunción en el 73.8 % de los sujetos; el riñón en el 33.3%, el pulmón en el 28.5%, sistema nervioso central en el 11.9%, el aparato digestivo (intestino) en el 71.4%, hematológico en el 100%, cardiovascular en el 21.4%. La supervivencia de sujetos se presentó en el 92.9%;

debido a que tres (7.1%) sujetos fallecieron; uno de ellos por perforación gástrica secundaria a aspergillosis, y dos más por leucemia refractaria al manejo (**Ver tabla 1**).

Interleucina 10

Niveles detectables de IL-10 fueron encontrados en todos los grupos; en el grupo 3 (con 3.74 pg/ml y grupo 4 con 5.65 pg/dl, las concentraciones fueron notablemente superiores al resto. Las concentraciones en el grupo 1 (2.7 pg/ml), grupo 2 (2.06 pg/dl), grupo 5 (3.21 pg/dl). (**ver grafica 1**).

En cuanto a la relación de niveles séricos de IL-10 con el aislamiento microbiano, en aquel paciente infectado por *Aspergillus* se encontraron los niveles más altos(8.99 pg/ml), que incluso llevo su fallecimiento secundario a esta infección, seguidos por *Staphylococcus epidermidis* (6.96 pg/dl), *Escherichia coli* (6.04 pg/dl), *Streptococcus pneumoniae* (3.96 pg/dl) y por ultimo *Pseudomonas aeruginosa* (3.86 pg/dl).(**ver grafica 2**).

Otro grupo relacionado a los niveles de IL-10 fue según la clasificación de sepsis, los niveles más altos fueron encontrados en aquellos pacientes que presentaban disfunción orgánica múltiple (8.99pg/dl), seguido por aquellos con choque séptico (7.9 pg/dl), pacientes con sepsis grave (4.86 pg/dl) y por ultimo con sepsis (3.2 pg/dl) (**ver grafica 3**).

Se evaluó la relación entre los niveles séricos de IL-10 y la gravedad de las características clínicas tomando en cuenta los datos clínicos que frecuentemente se describen en el paciente pediátrico grave; para tal efecto la hipotensión se encontró en los sujetos del grupo 4 y del grupo 5, con cifras de tensión arterial diastólica de 46 a 49.5 mm/Hg. Los grupos no considerados sépticos mantuvieron la tensión arterial en cifras normales. En cuanto a las distermias, no hubo diferencia significativa entre los grupos. La frecuencia cardiaca por su parte se encontró con tendencia a la taquicardia en los grupos 3,4 y 5; Esa misma tendencia se presentó al evaluar la frecuencia respiratoria, la cual se mantuvo elevada en los grupos 3,4 y 5. La tensión arterial disminuye y la frecuencia cardiaca incrementa con los niveles elevados de IL-10.

15. Discusión

La sepsis representa una de las principales causas de muerte de los individuos con cáncer quienes presentan un riesgo mayor a 5 veces de desarrollarla si se compara con sujetos sin cáncer. En un alto porcentaje de niños con neutropenia secundaria al manejo de la quimioterapia o a la actividad tumoral que presentan fiebre, se inicia un tratamiento indiscriminado con antibióticos basado en la presencia de la fiebre, antes de confirmar la presencia de un microorganismo debido a que la demora en el inicio de los antimicrobianos puede ser mortal, especialmente si la sintomatología es producida por un proceso infeccioso sistémico; motivo por el cual la fiebre en el niño con neutropenia se trata primariamente como si fuera producida por una infección. Sin embargo, el sobre diagnóstico, el abuso de antimicrobianos y la aparición de microorganismos multi-resistentes son temas comunes en estos niños.^{10,18.}

La hipótesis principal de nuestro estudio se basa en el argumento de que cualquier biomarcador que busca discriminar sepsis en el sujeto con leucemia; presenta la problemática de que sus valores pueden estar influenciados por la quimioterapia, por la enfermedad y por algunas complicaciones, motivo por el cual buscamos el patrón diferencial de los niveles séricos de IL-10 en diferentes momentos por lo que cursa el paciente con leucemia linfoblástica aguda para así poder determinar su efectividad. La IL-10 es la citocina antiinflamatoria más importante en la respuesta inmune. Es un potente inhibidor de las citocinas proinflamatorias, incluyendo TNF- α , IL-1 β , IFN- γ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18; a su vez bloquea la apoptosis de los linfocitos T y la inhibición de la apoptosis de los neutrófilos inducidas por la endotoxemia. La IL-10 nace de manera proporcional a la intensidad del estímulo inflamatorio.¹⁷ La activación de mediadores inflamatorios sistémicos juega un papel primordial en el detrimento de las condiciones clínicas de los pacientes, y es una vía cuya traducción supone cambios hemodinámicos importantes, como la caída de la tensión arterial, la taquicardia y las alteraciones en la frecuencia respiratoria²⁶; sin embargo estos cambios también se han demostrado durante el tratamiento quimioterapéutico debido a que el daño citotóxico de algunos medicamentos induce la señalización de moléculas, produce inflamación tisular y apoptosis, promoviendo una respuesta inflamatoria sistémica importante y sepsis. El uso de marcadores biológicos además de la evaluación clínica busca aumentar las posibilidades de un diagnóstico preciso y los niveles séricos de IL-10 parece ser que pueden diferenciar en el niño con leucemia y neutropenia; la fiebre por sepsis de la ocasionada por causas no infecciosas. Nuestro estudio mostró significativamente niveles séricos altos de IL-10 en niños sépticos con leucemia y NF comparados con aquellos con fiebre de origen desconocido; desde el punto de vista clínico y diagnóstico es importante

remarcar la alta sensibilidad y especificidad (63% y 92% respectivamente).¹⁶ Los resultados obtenidos concuerdan con estudios reportados con anterioridad donde se observaron niveles aumentados de IL-10 en pacientes con shock séptico así como su utilidad para el inicio, suspensión y efectividad en el uso antimicrobianos de acuerdo al descenso en los niveles de esta citocina, dándole un valor pronóstico.¹² . otro patrón observado en nuestro estudio fue que los niveles más altos de IL-10 se relacionaban con aquellos sujetos con falla orgánica múltiple y su mortalidad, por lo que mientras más alto sea el valor, se puede predecir una evolución desfavorable y de mal pronóstico.^{11,17} · Nuestros resultados sugieren que existe un comportamiento diferente en el grupo de niños sépticos si es comparado con el grupo de niños en los que no se corrobora el proceso infeccioso y en otros momentos de la misma enfermedad.

16. Conclusión

Nuestros resultados reflejan que los niveles séricos elevados de IL-10 tienen relación con aquellos pacientes con neutropenia febril y sepsis corroborada así como con el mayor número de órganos con disfunción, con un estado hemodinámico inestable y con alteración de los signos vitales; por lo que sería razonable considerar esta citocina útil por como un marcador diferencial temprano entre la fiebre ocasionada por sepsis nosocomial y la fiebre de origen no infeccioso en niños con leucemia linfoblástica aguda así como valor pronostico.

17. Referencias bibliográficas

1. Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *J antimicrobial Chemother.* 2011; 66(2):33-40.
2. Konstadoulakis M, Messaris E. Are cancer patients adequate candidates for studying apoptosis in septic and ARDS models?. *American J Resp Crit Care Med.* 2001;163(2):1501-1508.
3. Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K, Boeckh M. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. Update by the Infectious Diseases Society of America. 2011;52(4):56-93.
4. Hall MJ, et al. Inpatient care for septicemia or sepsis: A challenge for patients and hospitals. *NCHS Data Brief.* 2011 Jun;(62):1-8.
5. Smith K, et al. Biomarkers in Pediatric Sepsis. *The Open Inflammation Journal.* 2011; 4(1): 24-30.
6. Gude D, et al. Biomarkers in sepsis: A comprehensive review. *International Journal* 2011; 3; 66-68.
7. Pierrakos Ch, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Critical Care* 2010; 15(2): 21-24.
8. Urbonas V, Eidukaite A, Tamuliene I. The predictive value of soluble biomarkers (CD14 subtype, interleukin-2 receptor, human leucocyte antigen-G) and procalcitonin in the detection of bacteremia and sepsis in pediatric oncology patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cytokine* 2013;62(1): 34-37.
9. Alison G. Freifeld, Eric J. Bow, Kent A. Sepkowitz, Michael J. Boeckh. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: Update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* (2011) 52 (4):e56-e93.
10. Santolaya Elena, Alvarez Ana, Aviles Carmen, Becker Ana, Paya Ernesto, et al. Tratamiento selectivo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer. *Revi chile de infect.* 2014; 78(1): 1-6.
11. Guzmán Beatriz, Correa Beltrán Dolores, Caballase Urrutia Elvia, Calderon Carlos. Citocinas y otras moléculas involucradas en sepsis y en pacientes con sepsis y complicaciones de neutropenia. *Instituto Nacional de Pediatría.* 2008;13(1): 15-23.
12. Xiao-Jun Xu, Yong-Min Tang, Chan Liao, Hua Song, Shi-long yang. Inflammatory cytokine measurement quickly discriminates gram-negative from gram-positive bacteremia in pediatric hematology/oncology patients with septic shock. 2013; 39(2):319-26.

13. Panelli Monica, Marinccola Francesco. Role of il-10 in cáncer. Interleukin-10. Italy: Landes Bioscience; 2006. p 206-222.
14. Mocellin Simone, Marincola Francesco, Young Howard. Interleukin-10 and the immune response against cancer. Jour of leukocyte biol. 2005; 78(5):1043-51.
15. Matti Vänskää, Irma Koivulaa, et al. IL-10 combined with procalcitonin improves early prediction of complications of febrile neutropenia in hematological patients. Cytokine. 2012; 60(5): 787–792.
16. Vincas Urbonas, Audron Eidukaite, Indre Tamuliene. Increased interleukin-10 levels correlate with bacteremia and sepsis in febrile neutropenia pediatric oncology patients. Cytokine. 2012; 57(2): 313–315.
17. De Pablo Sanchez R, et al. Balance entre citocinas pro y antiinflamatorias en estados sépticos. Med Intensiva. 2005;29(3):151-8
18. Hinojosa-Andia L, et al. Bacteriemia asociada a neutropenia febril en pacientes hemato-oncológicos, su espectro bacteriano y patrón de susceptibilidad antibiótica. Rev Med Hered. 2014; (25):22-29.
19. Mian Amir, et al. Biomarkers for Risk Stratification of Febrile Neutropenia Among Children With Malignancy: A Pilot Study, Pediatr Blood Cancer 2012;(59):238–245

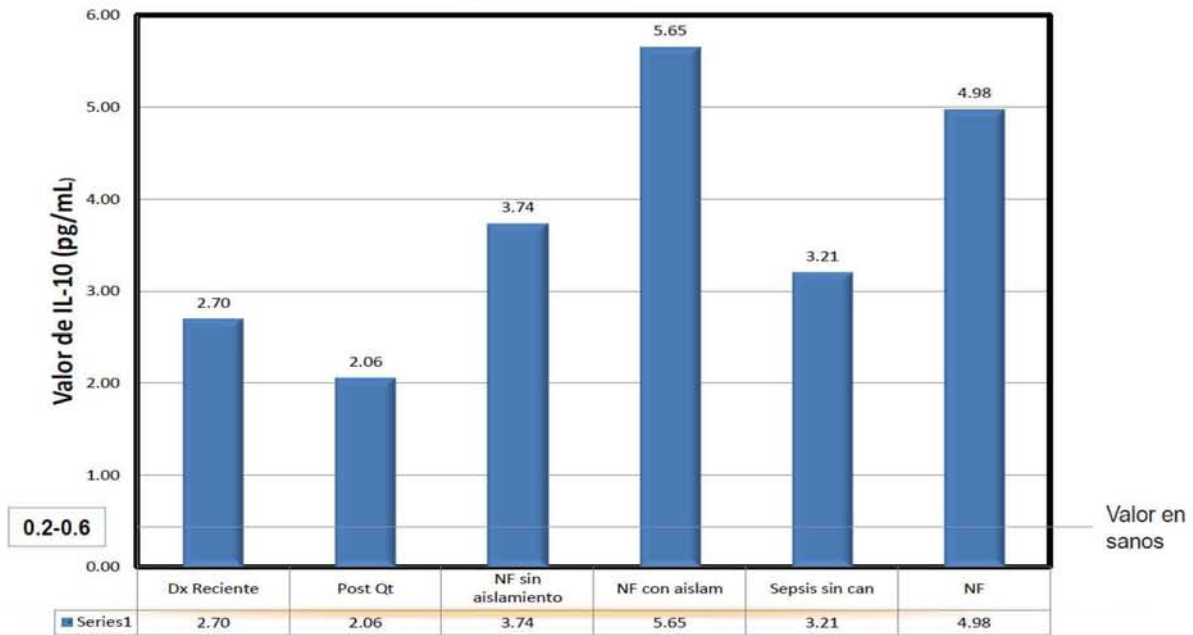
18. Anexos

Variable	Grupo1 (n=9)	Grupo 2 (n=7)	Grupo 3 (n=11)	Grupo 4 (n=9)	Grupo 5 (n=6)
Edad (media± DE)	8.6±2.2	11.1± 3	9.0± 6	10.2± 3.5	5.4± 4
Sexo					
Masculino	4(44.4%)	4(57.1%)	4 (27.2%)	5(55.5%)	3 (50%)
Femenino	5(55.5%)	3(42.8%)	7 (63.3%)	4(44.4%)	3 (50%)
Peso	41.3	50.7	31.4	45.6	10.2
Talla	140	146	124	127	75
IMC	20.3	21.8	17.2	22.7	15.6
<u>Número de órganos afectados</u>					
2	4(44.4%)	3(42.8%)	2(18.18%)	0(0%)	2(3.3%)
3	2(22.2%)	2(28.5%)	3(27.2%)	4(44.4%)	4(66.6%)
>3	3(33.3%)	2(28.5%)	6(54.5%)	5(55.5%)	0(0%)
<u>Órgano afectado</u>					
Hígado (31)	2(22.9%)	3(42.8%)	11(100%)	9(100%)	6(100%)
Riñón (14)	2(22.9%)	0(0%)	5(45.4%)	6(66.6%)	1(16.6%)
Pulmón (11)	2(22.9%)	1(14.2%)	1(9.09%)	4(44.4%)	3(50%)
SNC (5)	0(0%)	0(0%)	5(45.4%)	0(0%)	0(0%)
Digestivo (30)	2(22.2%)	7(100%)	6 (54.5%)	9(100%)	4(66.6%)
Hematológico(42)	9(100%)	7(100%)	11(100%)	9(100%)	6(100%)
Cardiovascular(9)	0(0%)	0(0%)	1(9.09%)	5(55.5%)	3(50%)
<u>Microrganismos aislados</u>	0	0	0	9	6
Hemocultivo	0	0	0	3	6
Septifast	0	0	0	6	6
<i>P aeruginosa</i>	0	0	0	0	0
<i>K oxytoca</i>	0	0	0	1	0
SCN	0	0	0	0	1
<i>Enterococcus sp</i>	0	0	0	1	1
<i>Aspergillus sp</i>	0	0	0	1	0
<i>E coli</i>	0	0	0	1	1
<i>S aureus</i>	0	0	0	1	1
<i>Salmonella typhi</i>	0	0	0	1	1
<i>S pneumoniae</i>	0	0	0	0	1
<i>Candida krusei</i>	0	0	0	3	0

Tabla 1. Características generales de los sujetos incluidos por grupo de estudio

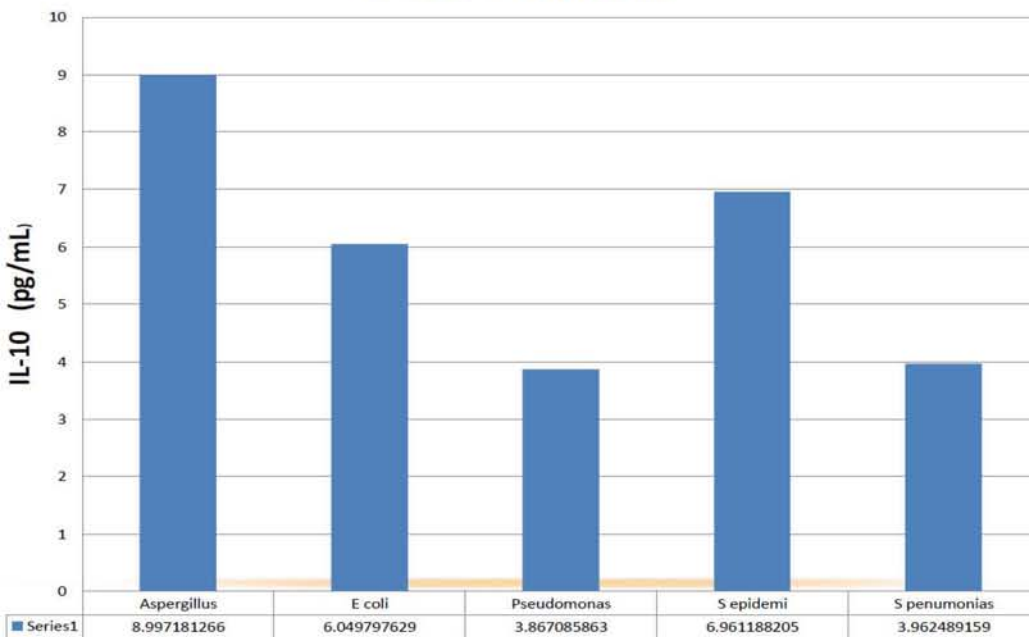
DE= Desviación estándar, IMC= Índice de masa corporal, SNC=Sistema nervioso central, SCN= Staphylococcus Coagulasa Negativa,

Niveles de IL-10 en suero de los grupos de estudio (promedio)

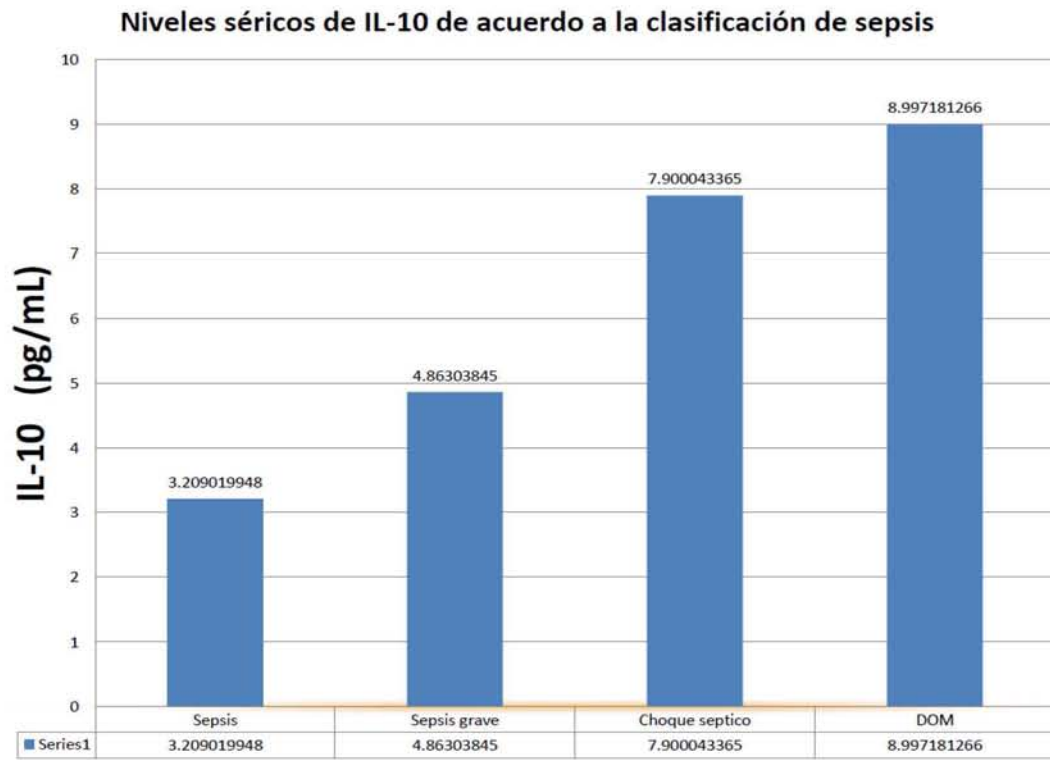


Gráfica 1.

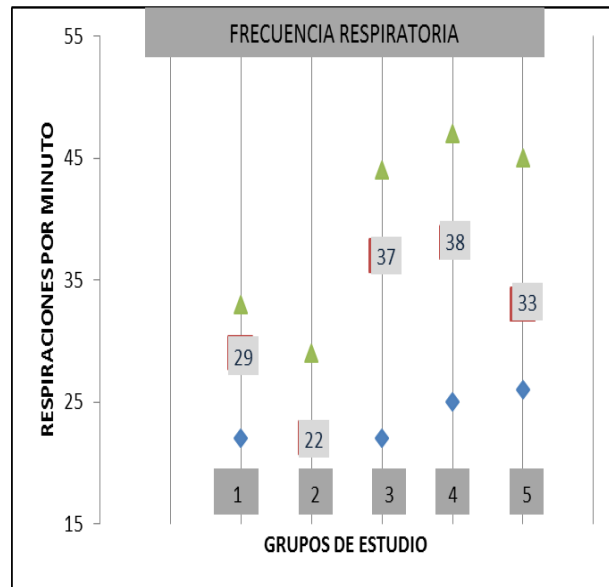
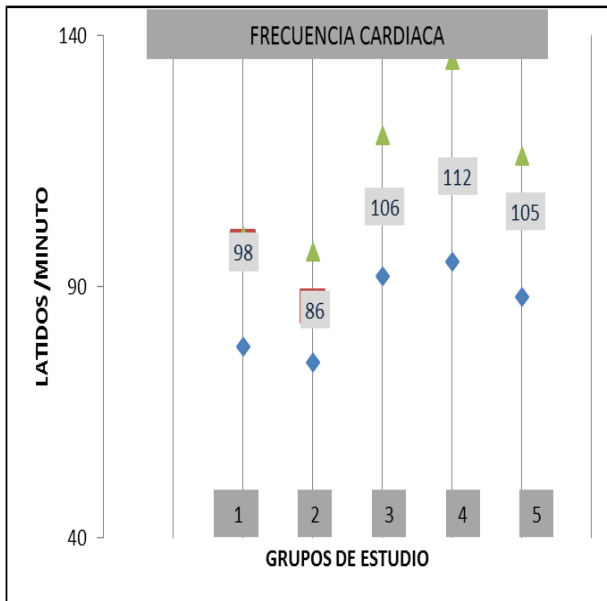
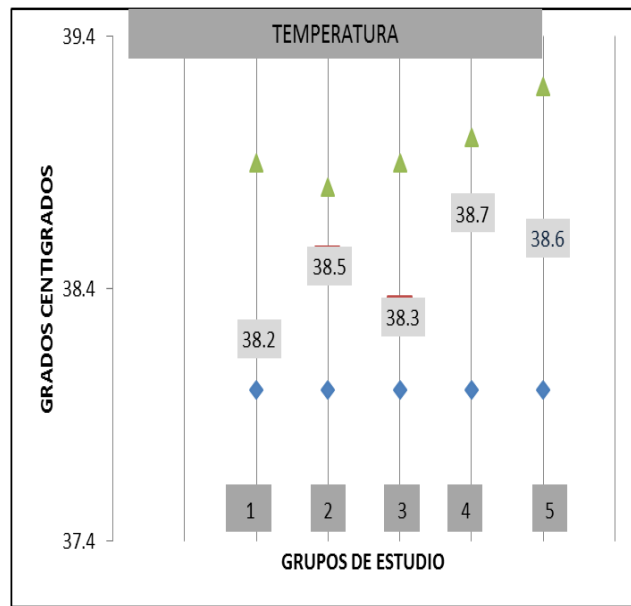
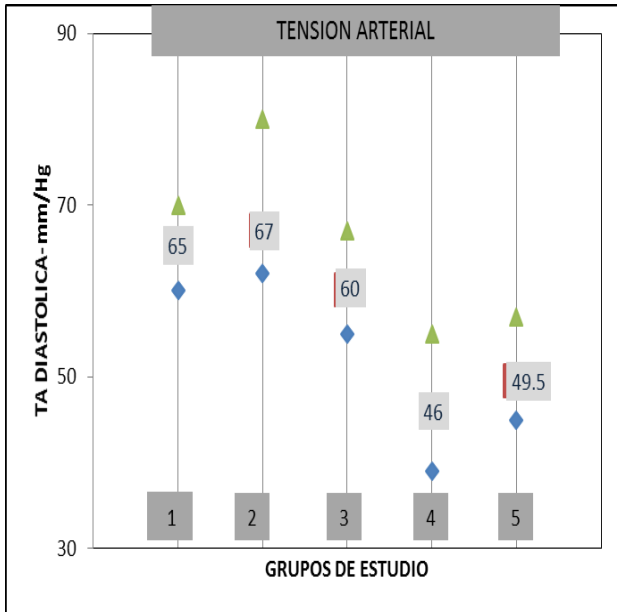
Niveles séricos de IL-10 en sujetos con NF, de acuerdo al aislamiento microbiano



Gráfica 2.



Gráfica 3.



Gráfica 4. Comparativo de los signos vitales entre grupos de estudio.

**PETRÓLEOS MEXICANOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD****CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Nombre del paciente: _____ de _____ años de edad.
Con domicilio en: _____

_____ y N° de Ficha: _____
Nombre del representante legal, familiar o allegado: _____ de _____
años de edad. Con domicilio en: _____

_____ y N° de Ficha: _____
En calidad de: _____

DECLARO

QUE EL(A) DOCTOR(A): JESUS REYNA FIGUEROA

Me ha invitado a participar en: En el proyecto de investigación titulado UTILIDAD DE LOS NIVELES SÉRICOS DE INTERLEUCINA 10 (IL-10) COMO MARCADOR DIFERENCIAL ENTRE LA FIEBRE OCASIONADA POR SEPSIS NOSOCOMIAL Y LA FIEBRE DE ORIGEN NO INFECCIOSO EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD DE PETROLEOS MEXICANOS EN EL PERIODO DICIEMBRE 2014-DICIEMBRE 2015. que es realizado en el servicio de pediatría de esta institución cuyo objetivo principal es medir las cifras en sangre de unas moléculas o sustancias que se asocian a muerte celular en niños con leucemia y sepsis, mi participación será permitiendo que mi hijo sea incluido en el estudio una vez que se me ha explicado llena los criterios para ser considerado.

Todo acto médico diagnóstico o terapéutico, sea quirúrgico o no quirúrgico, lleva implícito una serie de complicaciones mayores o menores, a veces potencialmente serias, que incluyen cierto riesgo de mortalidad y que pueden requerir tratamientos complementarios, médicos o quirúrgicos, que aumenten su estancia hospitalaria. Dichas complicaciones unas veces son derivadas directamente de la propia técnica, pero otras dependerán del procedimiento, del estado previo del paciente y de los tratamientos que esté recibiendo o de las posibles anomalías anatómicas y/o de la utilización de los equipos médicos.

Entre las complicaciones que pueden surgir en los niños que participen en el estudio se encuentran:

RIESGOS Y MOLESTIAS: Este estudio se considera con un riesgo superior al mínimo, ya que no implica el uso o administración de medicamentos nuevos, ni sustancias de experimentación, y solo implica la toma de muestras en al menos 4 ocasiones para investigar los niveles de las moléculas de muerte celular, cuya principal molestia sería la toma de muestras por punción si no se cuenta con un catéter central; pero que se tomarían aprovechando la toma de muestras rutinaria en este tipo de pacientes que se realiza en el servicio, y que son indicados por el servicio de hematología o cirugía en su caso.

¿QUE ES DAR CONSENTIMIENTO?

Dar consentimiento es estar de acuerdo en participar en este estudio de investigación. Usted puede decidir si desea/permite que su hijo (a)/ menor bajo tutela participe o no en el estudio.

Por favor tómese tiempo para leer minuciosamente la siguiente información y hacernos preguntas en caso de tener alguna. Puede hablar con confianza con familiares, amigos o su médico de la familia para que le ayuden a tomar una decisión.

Deberá firmar las páginas al final de este formato si decide permitir que su hijo(a) menor bajo tutela participe en el estudio.

¿PORQUE SE ESTA HACIENDO ESTE ESTUDIO?

Se considera que las infecciosos que afectan a todo el organismo por la existencia de un microbio en la sangre (SEPSIS) en niños que padecen cáncer son de las principales causas de hospitalización en este tipo de pacientes. La frecuencia de esta enfermedad es mayor en los países en desarrollo que en los desarrollados, lo

que indica que los casos que se presentan en países como el nuestro son más frecuentes que en países como Estados Unidos. En respuesta a este problema se han desarrollado varios programas de prevención de enfermedades infecciosas en niños con cáncer.

El personal del estudio discutirá esta carta de consentimiento con usted. Por favor pida que le explique cualquier palabra (s) o información que usted no entienda claramente. Antes de que acepte y permita su hijo participe en este estudio, es importante que usted entienda que los estudios de investigación incluyen sólo a personas que eligen tomar parte en ellos. Por favor lea cuidadosamente esta forma de consentimiento y tómese su tiempo para decidir. Puede discutir con su familia o amigos antes de tomar una decisión.

Este documento describe el propósito del estudio, procedimientos y precauciones que serán utilizados, los posibles beneficios, riesgos, molestias, y los derechos de los sujetos participantes tales como su hijo (a). Por favor comente con el médico del estudio o su personal si está participando en otro estudio de investigación.

Su hijo (a) no tiene que estar en el estudio para recibir la atención médica establecida dentro de la normatividad de salud nacional.

La participación de su hijo (a) en este estudio no reemplaza la atención médica normal, ni significa un incremento o decremento en la calidad de la atención médica que ha recibido hasta el momento, en esta institución.

Este estudio estará bajo la dirección del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos y está patrocinado y subsidiado por fondos conseguidos por los investigadores para llevar a cabo la investigación.

¿CUANTOS SUJETOS PARTICIPARAN EN ESTE ESTUDIO?

En este estudio participan un total aproximado de 80 niños NO TODOS CON LEUCEMIA, otros con enfermedades infecciosas serán tomados como controles..

QUE IMPLICA ESTE ESTUDIO

Su hijo(a) / podrán participar en este estudio si todo lo siguiente es aplicable:

- Tiene el diagnóstico de Leucemia o de alguna enfermedad infecciosa
- Los padres o representantes legales han firmado el Formato de Consentimiento Informado
- Puede seguir los procedimientos del estudio

DURACIÓN

La participación de su hijo empezará al momento de que usted firme este consentimiento informado hasta aproximadamente 45 días después de que usted aceptó ser parte del mismo.

Hay tres tipos de periodos dentro del estudio.

El primer periodo (línea basal) es cuando será evaluado clínicamente para determinar si su hijo cumple con los criterios para participar en este estudio.

En la segunda parte se dará vigilancia a su hijo por un médico pediatra diariamente para establecer si en algún momento reúne criterios para considerar que cursa con un proceso infeccioso. Y el tercer periodo que es el periodo de seguimiento.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Línea basal

Si usted decide permitir participar a su hijo (a), se le pedirá que firme este formato de consentimiento. Únicamente si tiene diagnóstico de leucemia o le van a realizar una cirugía general o cardica y cumple con ciertos criterios, será elegible para participar en el estudio.

En la línea basal, después de haber firmado el formato de consentimiento, se le realizarán un examen físico completo, medición del ritmo cardiaco, temperatura, peso corporal y cualquier problema o medicamentos nuevos serán anotados. También se registrará la información demográfica y sus antecedentes médicos.

MEDICIÓN DE SUSTANCIAS O MOLECULAS EN SANGRE

Esta parte del estudio investigará los niveles de sustancias relacionadas a muerte celular y que se relacionaran posteriormente de acuerdo al momento en que se encuentre su hijo, si usted accede a que su hijo participe en el estudio, a él/ella se le tomaran máximo cuatro muestras de sangre

1. Al momento del ingreso
2. 7 a 14 días de de iniciada la quimioterapia o al menos dos días después de la cirugía
3. 7días después de la segunda toma o en el momento que presente fiebre.
4. 7 días después de la toma anterior o al egreso hospitalario

El volumen máximo de sangre por cada muestra es de 5 ml (dos tubos).

BENEFICIOS POTENCIALES

Si usted está de acuerdo en permitir la participación de su hijo(a), puede obtener como un potencial beneficio, la cuantificación de moléculas que no se realizan rutinariamente en el hospital por considerarse de investigación, y la realización de estudios de biología molecular en búsqueda de microorganismos que pudieran estar infectando a su hijo en caso de tener fiebre. Aunque realmente esperamos que la información que se obtenga de este estudio beneficie en el futuro a otros pacientes con las mismas condiciones que las que presenta su hijo.

ALTERNATIVAS A LA PARTICIPACIÓN

Usted puede decidir que su hijo(a) NO participe en este estudio. En este caso, su hijo(a) recibirá la atención normal y similar a la del resto de pacientes con su diagnóstico. Pídale por favor a su médico que le explique los beneficios potenciales y riesgos.

INFORMACIÓN NUEVA

Se le proporcionará cualquier información nueva que pueda influenciar su decisión de permitir a su hijo(a) el participar o continuar en este estudio. Esta información le será proporcionada por el médico del estudio tan pronto esté disponible.

CONFIDENCIALIDAD

Los registros del estudio que identifican a su hijo(a) se mantendrán confidenciales como es requerido por ley. A menos que sea requerido por autoridades de salud, su hijo(a) no será identificado por su nombre, número de seguridad social, dirección, teléfono o cualquier otro dato directo de identificación personal que estén fuera del registro del hospital. Para los datos externos a su paciente se le asignará un código numérico único. La clave para el código se mantendrá en un archivo bloqueado que estará guardado en la oficina del jefe de servicio y bajo resguardo del investigador principal.

Se hará todo lo posible por mantener confidenciales los registros médicos. Como este es un estudio de investigación clínica, usted deberá entender que los investigadores o la organización del estudio clínico, el comité de investigación y/o de ética están autorizados mediante su firma en este documento para revisar los registros médicos y del estudio para asegurar la realización correcta del mismo. Los registros de su hijo no serán usados para ningún otro propósito o revelados a nadie sin su permiso. Los datos de este estudio podrían ser publicados, sin embargo, no se mencionará el nombre de su hijo(a).

La información recolectada por la participación de su paciente en el estudio será registrada mediante un sistema computarizado.

Si los resultados del estudio son publicados, la identidad del sujeto permanecerá confidencial.

USO Y DIVULGACIÓN DE LA INFORMACIÓN DE SALUD

Durante el periodo del este estudio, el equipo del mismo recolectará información acerca de su hijo(a) que podrían tener que compartir con los servicios médicos de Petróleos Mexicanos y con la Secretaría de Salud. Esta información puede incluir los resultados de cualquier prueba, terapias o procedimientos que se le realicen a su hijo (a) para este estudio.

Su médico y el equipo de investigación podrían compartir información del estudio con ciertos individuos. Estos pueden incluir a representantes de los servicios médicos de Petróleos Mexicanos y de la Secretaría de Salud, en caso de ser necesario verificar la exactitud de la información. Los datos del estudio de su hijo (a) podrían ser enviados a otras instituciones para su análisis incluso a otros países.

En este estudio participa personal del Hospital Central Sur de Alta Especialidad en la parte clínica, mientras que personal del Instituto Nacional de Salud Pública, ubicada en Cuernavaca Morelos, participan en el análisis de muestras y de datos obtenidos.

No existe una fecha de expiración para el uso de esta información como ha sido declarado en esta autorización. Esta información podría ser revelada más adelante por los responsables del estudio. Si es revelada por cualquier otra persona u organización de la cual el permiso está garantizado en este documento, la información ya no estará protegida por las Regulaciones de Privacidad Federal.

Usted podrá solicitar por escrito al médico del estudio, el retiro de su autorización para compartir esta información en cualquier momento. Usted deberá escribirle a su doctor o al responsable del estudio. Si usted se niega a dar su autorización para revelar la información de su hijo(a), ya no podrá participar en el proyecto de investigación.

DERECHO A NEGARSE A PARTICIPAR O RETIRO DEL ESTUDIO

Usted puede elegir no permitir a su hijo(a) la participación en el estudio y, si usted está de acuerdo en que participe, podrá retirarlo(a) del mismo en cualquier momento. Si usted decidiera retirarlo, no se colectaran nuevos datos de su hijo (a) para propósitos del estudio.

Su decisión de no permitir a su hijo(a) participar en el estudio o retirarlo del mismo no involucrará ninguna penalización o pérdida de beneficios a los cuales usted o su hijo tiene derecho y no afectará su acceso o el de su hijo(a) al cuidado médico. Si usted decide retirar a su hijo (a), le pediremos que contacte por escrito a cualquiera de los médicos participantes, el cual informará al investigador principal de su decisión.

DESCONTINUACIÓN INVOLUNTARIA DEL ESTUDIO

El Médico tiene el derecho de retirar a su hijo(a) del estudio sin su consentimiento. Algunos ejemplos de las razones por las cuales pudiera ser retirado del estudio incluyen:

Que las partes involucradas decidieran finalizar el estudio.

A QUIÉN CONTACTAR PARA REALIZAR PREGUNTAS ACERCA DEL ESTUDIO

Si usted tuviera cualquier pregunta acerca de la naturaleza de la investigación usted deberá contactar al Dr. Jesús Reyna Figueroa Investigador principal del estudio o a cualquier otro de los médicos integrantes del estudio a los teléfonos: 56 45 16 84 ext 5-12-11. Se le dará la oportunidad de realizar todas las preguntas que desee acerca del estudio. Usted puede contactar a los investigadores en cualquier momento de existir cualquier otra pregunta acerca del estudio.

Si usted tuviera cualquier pregunta acerca de los derechos como sujeto del estudio deberá contactar al Dr. Martín Coronado Malagón Presidente del Comité de Ética e Investigación del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de petróleos Mexicanos a los teléfonos : 56 45 16 84 ext 5-11-98.

COSTO FINANCIEROS PARA EL PACIENTE

Los procedimientos requerido específicamente para este estudio, le será realizado a su hijo sin ningún costo. Incluyendo los que no se realizan de rutina dentro del hospital como son cuantificación de niveles de moléculas asociadas con muerte celular y búsqueda de microorganismos por medio de biología molecular.

COMPENSACIÓN POR SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Usted no recibirá ningún pago por la participación de su hijo en este estudio de investigación.

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO

"El propósito de este estudio, los procedimientos a seguir, los riesgos y beneficios me han sido explicados. Se me ha permitido hacer preguntas y han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dicho a quién contactar si tuviera preguntas adicionales. He leído este formato de consentimiento y estoy de acuerdo en permitir que mi hijo(a) participe en este estudio bajo el entendimiento de que podemos retirarnos del mismo en cualquier momento. Se me ha informado que me será proporcionada una copia firmada de este formato de consentimiento"

Este formato de consentimiento ha sido revisado y aprobado por los Comités de Ética e Investigación del Hospital Central Sur de Alta Especialidad

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el médico que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado. También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

