



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 PROBIÓTICOS SOBRE LOS EFECTOS
SECUNDARIOS GASTROINTESTINALES DE QUIMIOTERAPIA EN
NIÑOS CON LEUCEMIA.**

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

**PRESENTA:
Dra. Elsa Eduwiges Barrón Calvillo**

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

**ASESORES DE TESIS
Dra. Patricia Galindo Delgado**

Cd. Mx. 2017



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.


CIUDAD DE MEXICO, JULIO 2017



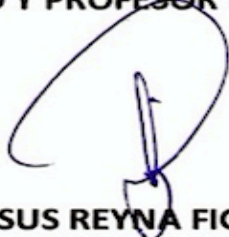
DRA. ANA ELENA LIMÓN ROJAS
DIRECTORA



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

Gracias mi padre por ser mi inspiración y ejemplo de médico y ser humano, por enseñarme a amar nuestra profesión, gracias por guiarme en los momentos que mas lo he necesitado y ser el cimiento en mi educación profesional y personal.

Gracias a mi madre por su amor incondicional, por creer en mi y dedicar su vida a educarme e inculcarme los valores que me han ayudado a superarme en la vida.

Gracias a mi hermana Laura por enseñarme que la vida tiene muchas facetas y estamos aquí para la disfrutarla, gracias por ser mi compañera eterna a pesar de la distancia.

Gracias a mis compañeros y maestros quienes me acompañaron a recorrer este camino llamado residencia, por todas la enseñanzas, y lo momentos difíciles y alegres que compartimos juntos.

Gracias especialmente al Doctor Jesús Reyna Figueroa, quien ha sido mi guía y mentor, a lo largo de estos tres años, tiene mi mas grande respeto y admiración.

Gracias a Aldo quien ha compartido conmigo todo este camino, alentándome y no dejándome desfallecerse, sin él nada de esto hubiese sido posible.

Por ultimo quiero agradecer a todos los niños que han sido parte de mi formación como pediatría, a todos aquellos que ya no están y a todos aquellos que continúa luchando los llevaré en mi corazón por siempre.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	6
II. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA:	8
III. MARCO TEÓRICO.....	8
Dinámica de la microbiota en el Intestino.....	10
Normobiosis intestinal y el Sistema inmune.	11
Microbiota intestinal en cáncer	12
PROBIOTICOS EN CANCER.....	15
IV. JUSTIFICACIÓN.....	16
V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
VI. HIPÓTESIS	17
Hipótesis nula:.....	17
Hipótesis alterna:	17
VII. OBJETIVO GENERAL:.....	17
Objetivos secundarios:	17
VIII. MATERIALES Y MÉTODOS.....	18
Diseño:	18
Criterios de Inclusión:	18
Criterios de exclusión	19
Criterios de eliminación.....	19
Métodos.....	19
Lugar y características del ambiente hospitalario.....	19
Selección de grupo en tratamiento y controles participantes.....	19
Características del probiótico, dosis y vía de administración.....	20
Análisis estadístico	¡Error! Marcador no definido.
Resultados.....	21
IX. ÉTICA.	28
X. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	28
XI. ANEXOS.....	31
ANEXO I.....	31
TABLA DE ALEATORIZACION PARA ASIGNACION DE LOS PACIENTES EN LOS GRUPOS.	31
ANEXO II.....	32
CONSENTIMIENTO INFORMADO	32
ANEXO IV	38
CRONOGRAMA.....	38
ANEXO V.....	39
Formato de reporte de casos	39
ANEXO VI	42
BITACORA DEL PACIENTE	42
ANEXO VII	44

CERTIFICADO DE NIH44
ANEXO VIII45
HOJA FRONTAL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN45
ANEXO IX46
DECLARACIÓN DE LOS INVESTIGADORES46

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

I. INTRODUCCIÓN.

La microbiota, considerada un componente esencial del medio intestinal, siempre está presente como parte de su estructura¹, su metabolismo influye decisivamente en el mantenimiento de la homeostasis en el hospedero, de tal forma que en términos metabólicos, la interacción humano/microbiota intestinal se cataloga como supra o superorganismo², 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 patogenicidad³. Dentro de este contexto, existe un grupo de sujetos con enfermedades hematooncológicas quienes posterior a la administración de quimioterapia presentan neutropenia, fiebre, dolor abdominal, mucositis, náusea, vómito, diarrea o constipación y sepsis⁴.

Desde el punto de vista de las estrategias de salud, el uso de antimicrobianos y de los probióticos, han sido históricamente herramientas que han demostrado eficacia cuando se utiliza de manera adecuada y se reconocen las indicaciones precisas que garantizan su éxito⁵. Al menos, en el niño con cáncer, la administración de antibióticos busca reducir el riesgo de infecciones por microorganismos patógenos que compliquen su evolución⁶, entre las que se encuentran bacterias productoras de betalactamasas, *Pseudomonas*, bacterias anaerobias y *Enterococcus*⁷. Desde el punto de vista biológico, se ha demostrado que el uso de antimicrobianos es un determinante que favorece la disbiosis intestinal y que altera las vías metabólicas⁸. Sin embargo el uso de probióticos ha sido poco evaluado.

Las alteraciones que produce la quimioterapia (sobre todo con drogas como el metrotexate, ciclosporina, etoposido y vincristina), incluyen alteraciones de la respuesta inmune, alteraciones gastrointestinales, problemas infecciosos y el daño a órganos. Para su mejoría, se han ideado una serie de acciones terapéuticas, sobre todo de tipo farmacológicas, con diferentes resultados.

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

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. 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: la mejoría de la biodisponibilidad de nutrientes y la degradación de compuestos de la dieta no digeribles; el aporte de nuevos nutrientes, y la eliminación de compuestos perjudiciales y antinutrientes. Estas funciones metabólicas tienen una gran repercusión en el estado nutritivo y de salud del hombre; no obstante, dependen de la composición de la flora y de sus complejas interacciones con la dieta y el individuo.

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

II. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA:

- ❖ Los efectos secundarios gastrointestinales por el uso de quimioterapia son los más frecuentes, en los niños con leucemia aguda.
- ❖ Para la disminución de los efectos secundarios se han manejado diferentes estrategias farmacológicas con resultados diferentes.
- ❖ El uso de probióticos en sujetos con problemas gastrointestinales ha demostrado mejora el daño de la mucosa y las alteraciones de absorción secundaria.
- ❖ Los probióticos son una opción accesible y no contraindicada en el niño no neutropénico.
- ❖ El presente estudio pretende comparar la eficiencia del uso de probióticos en la disminución de efectos secundarios por el uso de quimioterapia en pacientes con leucemia aguda.

III. MARCO TEÓRICO.

Dentro del universo biológico, un sistema que opera fuera del equilibrio, que mantiene flujos constantes de energía y está interconectado de manera no lineal entre sus múltiples vías, es el ecosistema intestinal. La conjunción de sus procesos integra un sistema auto organizado en el que se reconocen sistemas dinámicos inestables y fluctuantes⁹. Asumiendo que el concepto de estructura se refiere no solo a la forma física de un ente, sino a las propiedades físico- químicas que componen un fenómeno, el ecosistema intestinal llena los requisitos básicos para considerarse un sistema autopoietico caracterizado por una red de procesos u operaciones que lo hace distinguible de los demás sistemas y que pueden crear o destruir elementos propios, como respuesta a las perturbaciones del medio. Aunque el sistema cambie estructuralmente, dicha red permanece estable durante su existencia, cumpliendo con el requisito de un sistema autopoietico molecular “están vivos sólo mientras están en autopoiesis”¹⁰.

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

La estructura del ecosistema intestinal establece fenómenos irreversibles y, por tanto, fuertemente disipativos que tiene entre sus mecanismos, funciones compensatorias para poder mantenerse. Esto es; la microbiota, considerada un componente esencial del medio intestinal, siempre estará presente como parte del sistema biológico; las condiciones pueden cambiar, pero el fenómeno colonizador se mantendrá a pesar de la disminución o proliferación de las bacterias. El nicho ecológico cambiará de colonizadores pero nunca dejará de estar ocupado, incluso los microorganismos pueden coexistir en condiciones de óxido reducción y pueden modificar el papel que juegan en su relación con el huésped; pasando de una normobiosis a una disbiosis ¹¹.

En condiciones ideales la relación de la microbiota con el huésped se mantiene en un ambiente de mínima respuesta inflamatoria, la suficiente para mantener la relación y homeostasis del organismo. Si consideramos que dicha inflamación existe prácticamente desde el nacimiento, producto de las interacciones entre sustancias microbianas, epitelio intestinal, irrigación sanguínea y la respuesta inmune local; es de esperarse que los mecanismos pro inflamatorios estén vigentes y activos en una baja intensidad, mientras las condiciones micro- ambientales sean suficientes para la persistencia del equilibrio ¹²⁻¹³.

El pool genético microbiano excede considerablemente la complejidad del genoma humano, el número de bacterias alcanza valores diez veces superiores al de las células del organismo, lo que constituye colectivamente un órgano activo, cuyo metabolismo influye de forma decisiva en el mantenimiento de la homeostasis del individuo, de tal forma que en términos metabólicos, la interacción humano/ microbiota intestinal se cataloga como supra o superorganismo¹⁴ 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. El equilibrio depende, además, de un complejo número de factores fisiológicos como la capa de moco, el peristaltismo intestinal, la velocidad de recambio del epitelio, la acidez y la actividad enzimática endógena ¹⁵.

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

Dinámica de la microbiota en el Intestino.

Las especies que conforman la microbiota interactúan con los numerosos y diversos oligosacáridos que se unen a apomucina, al ser sintetizadas por la adición secuencial de cinco diferentes azúcares por acción de las glucosil transferasas del aparato de Golgi, estas generan diversas señales por unión a diferentes ligandos en bacterias, virus, lectinas, moléculas de adhesión, factores de crecimiento y citosinas manteniendo las subpoblaciones microbianas en límites permisibles¹⁶. Una vez establecida la microbiota transforma la fibra dietética o los mucopolisacáridos en azúcares simples, ácidos grasos de cadena corta y otros nutrientes que pueden ser absorbidos, producen vitamina K, vitamina B12 y ácido fólico. Además de que participa en el metabolismo y recirculación de ácidos biliares, en la transformación de carcinógenos potenciales como los compuestos N-nitroso y aminas heterocíclicas y la activación de algunos compuestos bioactivos como fitoestrógenos. Otras funciones de las bacterias gastrointestinales cuyos mecanismos aún no se comprenden en su totalidad incluye la regulación de la angiogénesis¹⁷⁻¹⁸.

Reportes recientes han dividido a la microbiota en tres diferentes poblaciones, el resultado de ello puede ser el punto de inicio para explicar enfermedades como la obesidad y la enfermedad intestinal inflamatoria, y para en un futuro personalizar la medicina. Bajo este contexto los géneros dominantes *Bacteroides sp* se conocen por su adecuado metabolismo de carbohidratos, *Prevotella* tiende a degradar moco en el intestino pudiendo participar en el dolor intestinal que se presenta en la enfermedad inflamatoria. Algunos *Ruminococcus* ayuda a absorber azúcares lo cual puede contribuir en la ganancia de peso. No se ha establecido el papel que juegan en la colitis neutropénica¹⁹.

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

Normobiosis intestinal y el Sistema inmune.

La pregunta del ¿porqué el sistema inmune es permisible con estos microorganismos?, contra los que no se monta una respuesta inmune para erradicarlas ha tratado de ser explicada desde diferentes puntos de vista: 1) La existencia de títulos bajos de anticuerpos contra bacterias, virus y hongos que habitan el intestino, son consecuencia de la estimulación antigénica de la microbiota. Sin embargo este bajo contenido de anticuerpos es suficiente para mantener la actividad microbiana en términos de normobiosis y evitando una posible invasión de los integrantes de la microbiota, 2) Los anticuerpos formados por el estímulo de los antígenos de la flora intestinal puede presentar coincidencias estructurales con los antígenos de superficie encontrados en los tejidos del individuo, lo que favorece reconocimiento cruzado por parte de anticuerpos inmunológicamente tolerantes hacia ambos. Cuando esto no es así, existe una reactividad cruzada, argumento que explica la relación que se ha estudiado en los últimos años entre la microbiota y enfermedades autoinmunes como es el caso del lupus erimatoso, donde se forman anticuerpos contra el ADN. Esto es, ellos no se formaron contra el ADN del huésped, sino por estímulo antigénico de lipopolisacáridos de la microbiota intestinal²⁰⁻²¹ 3) También se ha establecido que las células dendríticas son las responsables de inducir la tolerancia a las bacterias, transportando una muestra de ellas de la luz intestinal a los nódulos linfoides locales, ahí, las bacterias son presentadas a células activando el sistema inmune innato y adaptativo y 4) La interacción entre las inmunoglobulinas, particularmente IgA que se secreta en la mucosa y los microorganismos mantiene el nicho ecológico ocupado y funcional, impidiendo la colonización de bacterias consideradas patógenas; o impidiendo la expresión de sus mecanismos de virulencia, manteniendo las poblaciones en cantidades mínimas (casi siempre < 100 mil Unidades Formadoras de Colonias) y el metabolismo bacteriano reducido al mínimo; gracias a la producción de sustancias que inhiben su desarrollo (antibióticos y bacteriocinas). Cuando la microbiota disminuye por factores como el uso de antimicrobianos, el cambio en el pH intestinal, o alteraciones en la irrigación sanguínea de los tejidos, las condiciones cambian y

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

permiten que microorganismos con potencial patógeno comprobado produzcan enfermedad.⁷⁻

22

La barrera epitelial intestinal mantiene por su parte una separación entre el medio interno y el externo, en la que existe una estrecha comunicación entre el huésped y la microbiota. Principalmente, dos grupos de receptores de la familia de los Toll-like receptor (TLR) y el receptor del dominio de la oligomerización de nucleótidos (NOD), modulan la respuesta inflamatoria al estar presentes en la membrana externa intestinal sitio donde reconocen a las bacterias y activan (NFkB) con la subsecuente respuesta inflamatoria. En apariencia estos TLR proveen una resistencia natural y previenen la adherencia de bacilos entéricos patogénicos.²⁴

Microbiota intestinal en cáncer

Contrariamente a la interacción que presupone el beneficio mutuo de un microambiente ecológicamente equilibrado; la disbiosis intestinal en una superficie extensa del organismo (250 m²), refleja falla en los mecanismos de defensa locales, ausencia de sustratos habituales y aumento en los productos del metabolismo de sustratos secundarios. Las funciones básicas intestinales como la absorción, la digestión de alimentos y la eliminación de sustancias no digeridas, todas ellas se encuentran alteradas; estableciendo las condiciones necesarias para que los microorganismos permanentes y los que se encuentran de manera transitoria como residentes en este nicho ecológico (microbiota intestinal) desaparezcan, dando oportunidad a microorganismos con mecanismos de virulencia que los caracterizan como patógenos de remplazarlos el nicho ecológico.

Como se menciona con anterioridad, diversos factores deben confluír para que el daño en el epitelio intestinal, la alteración de la respuesta inmune primaria y la activación de la respuesta inflamatoria sistémica como un síndrome se presenten. La quimioterapia a nivel tumoral impide la reproducción celular, paraliza su crecimiento al lesionar los ácidos nucleicos, o bien interfiriendo en funciones biológicas vitales para el crecimiento y desarrollo celular, y condiciona como efecto secundario toxicidad a nivel de medula ósea, inflamación, daño en

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

barreras mucosas y daño epitelial en aparato gastrointestinal con desfacelación y ulceración sobre todo del íleon terminal y ciego. Estos eventos condicionan un incremento en la presión intraluminal, isquemia en la submucosa y translocación bacteriana con sepsis, lo que predispone a una mayor necrosis tisular, perforación y peritonitis. La neutropenia por su parte es un problema habitual asociado a la quimioterapia y su presencia incrementa el riesgo de morbi mortalidad por procesos infecciosos agregados. Se presenta en un intervalo de tiempo estipulado entre 7 y 14 días posteriores a la administración de los medicamentos, y es uno de los tres eventos necesarios para el daño ulcerativo de la mucosa, hemorragia submucosa, invasión bacteriana y necrosis parietal del ciego, colon, intestino delgado, recto y esófago.

Los eventos previos, implican que entre 3 y 5 días posteriores al inicio de la quimioterapia los individuos pueden desarrollar mucositis dato que es tomado por algunos autores como un signo de alarma en el probable desarrollo de colitis neutropénica.

El tercer factor, que junto con la neutropenia y al daño a la mucosa intestinal interviene en la génesis de la colitis neutropénica y la sepsis, se refiere a la pérdida de la interacción entre los microorganismos componentes de la microbiota, las células de defensa del huésped y los sustratos existentes en la luz intestinal obtenidos de las diferentes fases del metabolismo.

Como respuesta primaria al daño endotelial por acción de los quimioterapéuticos, una serie de sustancias pro inflamatorias son liberadas por activación del sistema monocito-macrófago; entre ellos el TNF alfa, o la cascada de interleucinas pro inflamatorias. Clínicamente aparece la fiebre, la dificultad respiratoria, y alteraciones en signos vitales como la taquicardia, y alteraciones en la tensión arterial. las enzimas intracelulares convierten la glucosa en dióxido de carbono, agua y fosfatos de alta energía (ATP), y ocurre la reducción de equivalentes como el dinucleótido de adenilflavina (FADH₂) y el dinucleótido de nicotinamida-adenina reducido (NADH₂), que en presencia de oxígeno y ante citocromos mitocondriales se reducen formando grandes cantidades de ATP y agua.

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

La comunicación intercelular genera la respuesta celular responsable de los cambios inevitables isquémicos a ese nivel y afecta fundamentalmente a las células diana, dando lugar a la activación de fosfolipasa A2, amplificación de producción de citoquinas, inducción de síntesis de óxido nítrico, expresión de moléculas de adhesión, activación del sistema de complementos y de la coagulación, peroxidación lipídica, activación del sistema de bradiquinina e inducción de apoptosis, donde por intercomunicación celular se produce destrucción bacteriana y necrosis (proceso de inflamación y destrucción celular). Al romperse el equilibrio entre apoptosis y necrosis, ocurren tormentas citoquinales y se forman, en las primeras 40 horas, radicales libres y enzimas proteolíticas. Explicando el porqué de las principales manifestaciones del paciente séptico resultantes de la lesión endotelial, miocardiopatía, encefalopatía, nefropatía, estado de hipercatabolia e hipercoagulabilidad. O sea, el paciente séptico presenta un trastorno grave en la utilización de los sustratos.

Los estados de la enfermedad, y/o las terapias asociadas a la diarrea o constipación ocasionadas por la quimioterapia alteran la composición de la microflora, existe cambio del pH intestinal, la absorción se ve alterada debido al daño de las vellosidades y a que se reduce el área de superficie para la absorción resultando en diarrea.

Se han establecido cinco fases para comprender el fenómeno de las alteraciones intestinales en mucosa

- 1) La formación de radicales de oxígeno que activan factores nucleares Kappa- B (NFkB) durante la fase de iniciación.
- 2) La inducción de señales moleculares como Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α), produciendo inflamación en el tejido relacionada al tratamiento y apoptosis al existir una sobrerregulación de la inducción de señales ,
- 3) La amplificación de moléculas mensajeras en la fase de señalización, lleva a más inflamación y apoptosis.
- 4) La discontinuidad de la barrera epitelial resultante de la apoptosis durante la fase ulcerativa, promueve la translocación bacteriana y
- 5) Fase de reparación, que se da espontáneamente mediante proliferación celular.

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

Aunque existen reportes que evidencian la afectación directa en la mucosa intestinal de la formación de metabolitos tóxicos activos de ciertos quimio-terapéuticos por parte de la microbiota. En apariencia no juega un papel protagónico en la producción de mucositis, pero si representa un vértice de atención en la producción de sepsis secundaria a translocación bacteriana observada en las fases III y IV en un huésped con neutropenia.

PROBIOTICOS EN CANCER

El estudio del uso de probióticos como coadyuvante para disminuir las complicaciones gastrointestinales en el paciente con cáncer de encuentra en campo de estudio, actualmente no existen guías que recomienden o restrinja el uso de estos en el paciente pediátrico con leucemia. Se ha propuesto el uso de éstos sobre todo en la diarrea inducida por quimioterapia y radioterapia en el paciente adulto observándose disminución de los grados de diarrea con respecto a grupos placebo.²⁵

Se evaluó la eficacia y seguridad de la cepa probiótica *Enterococcus faecium* M74 en pacientes neutropénicos con neoplasias malignas sólidas y hematológicas. En fase I del estudio, los probióticos se administraron a seis pacientes con cáncer testicular tratados con quimioterapia. Se observó que los pacientes presentaron disminución de complicaciones infecciosas, presentado menos episodios febriles en relación al grupo control.²⁶⁻²⁷

Se evaluaron los efectos de la administración enteral de la cepa *Bifidobacterium breve* probiótica Yakult, de su capacidad para prevenir la infección, micro flora fecal y entornos intestinal en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, el producto estudio contenía liofilizada 109, viviendo BBG-01, almidón de maíz, e hidroxipropilcelulosa. La administración de esta preparación condujo a una menor frecuencia de fiebre y el uso de antibióticos por vía intravenosa en el grupo activo. La administración de probióticos también se ha mejorado la morada de los anaerobios, mientras que se observaron mayores niveles de enterobacterias, uno de los anaerobios facultativos, en forma más pronunciada en el grupo placebo. La concentración de los ácidos orgánicos producidos por anaerobios mantiene la acidez intestinal e inhibe la colonización de patógenos organismos reflejado en varios apartaos y sistemas incluyendo el gastrointestinal.²⁸⁻²⁹

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

IV. JUSTIFICACIÓN

Los sujetos con cáncer, representan en la actualidad, un grupo con un número importante de comorbilidades, que producen incremento en los días de estancia intrahospitalaria, un mayor número de sintomatología que lo complica y un número importante de muertes. El uso de quimioterapia lleva consigo una serie de complicaciones, de las cuales se mencionan como las principales, los del aparato gastrointestinal, para lo cual se utilizan antieméticos, bloqueadores de bomba y procinéticos; con resultados variables.

Una estrategia que se ha utilizado en enfermedades gastrointestinales, con síntomas similares a los presentados con el uso de la quimioterapia, como la colitis inflamatoria, la diarrea crónica, los efectos de la radioterapia, es prevenir la disbiosis y la restauración de la microbiota, con la administración de probióticos. En perspectiva, se ha demostrado que el uso de probióticos desempeña un papel importante en el tratamiento de trastornos gastrointestinales, restableciendo la microbiota, mejorando los mecanismos funcionales. En los seres humanos, la escasa disponibilidad de datos sobre la seguridad de los probióticos en pacientes inmunocomprometidos con la pérdida de la barrera intestinal es uno de los principales problemas.

Algunos estudios han informado que los probióticos son seguros en pacientes inmunocomprometidos, pero otros han divulgado bacteremia por *Lactobacillus* y fungemia por *Saccharomyces* que ocurre después de que los probióticos fueron administrados a pacientes inmunocomprometidos.

Se han propuesto 3 estrategias para el uso de probióticos en niños con cáncer: (1) como parte de la dieta diaria, mientras que no sufren de neutropenia; (2) concomitante con la quimioterapia, mientras que no sufren de neutropenia; y (3) basado en los resultados de este estudio concomitante con el uso de antibióticos antes de la administración de quimioterapia, para

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

disminuir la disbiosis intestinal y el riesgo de la colitis. En este estudio, se propone evaluar la segunda estrategia.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Disminuirán los efectos adversos gastrointestinales con la administración de probióticos de manera adyuvante a la quimioterapia?

VI. HIPÓTESIS

Hipótesis nula:

El suplemento adyuvante de probióticos en niños en quimioterapia por leucemia aguda disminuirá la frecuencia con la que se presentan efectos adversos gastrointestinales hasta en un 10%.

Hipótesis alterna:

El suplemento adyuvante de probióticos en niños en quimioterapia por leucemia aguda no disminuirá la frecuencia con la que se presentan efectos adversos gastrointestinales.

VII. OBJETIVO GENERAL:

Evaluar si la administración de manera concomitante de probióticos disminuye los efectos adversos secundarios a la quimioterapia.

Objetivos secundarios:

1. Establecer si disminuye la frecuencia en los que se presenta vómito, diarrea, constipación y distensión abdominal en sujetos con leucemia aguda en quimioterapia que reciben suplemento diario de probióticos, en comparación con sujetos de las mismas características que no lo reciben.
2. Evaluar si disminuye la cantidad de medicamentos analgésicos, antibióticos y antieméticos para el tratamiento de manifestaciones gastrointestinales como vómito, diarrea, constipación y distensión abdominal en sujetos con leucemia aguda en

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

quimioterapia que reciben suplemento diario de probióticos, en comparación con sujetos de las mismas características que no lo reciben.

3. Establecer si el uso de probióticos puede ser un factor protector para la presentación de efectos adversos gastrointestinales en sujetos con leucemia aguda en quimioterapia.

VIII. MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño:

Ensayo clínico no enmascarado, aleatorizado simple.

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

Criterios de Inclusión:

1. Niños menores de 17 años de edad
2. Diagnóstico de leucemia aguda
3. En quimioterapia de inducción a la remisión o reinducción a la remisión, consolidación o mantenimiento.
4. Que acepten los padres participar en el estudio
5. Asentimiento del niño a participar

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

Criterios de exclusión

1. Uso previo de antibióticos al menos 15 días
2. Que se encuentre en ayuno
3. Proceso infeccioso activo
4. Necesidad de procedimiento quirúrgico gastrointestinal o mayor
5. Con neutropenia

Criterios de eliminación

1. No se eliminarán pacientes, si alguno no termina el manejo se analizará en el peor escenario (fracaso del tratamiento).

Métodos

Lugar y características del ambiente hospitalario

El Hospital Central Sur, es una institución de referencia que pertenece al sistema de salud de Petróleos Mexicanos, y da servicio a trabajadores del sistema petrolero nacional así como a sus familiares. La mayoría procedentes de estados como Veracruz, Tamaulipas, Campeche, Oaxaca, Guanajuato y Tabasco. El servicio de pediatría atiende entre otros, a niños con padecimientos hemato-oncológicos que reciben quimioterapia por parte de especialistas en hematología y oncología. Dentro de la normatividad institucional no se establece el uso de probióticos previo a la quimioterapia, ni durante ella.

Selección de grupo en tratamiento y controles participantes.

Mediante una relación de 1:1, se estudiaron sujetos ≤ 17 años de edad con diagnóstico de leucemia aguda que por aleatorización simple (de acuerdo a la tabla anexa, obtenida mediante el software AleatorMed) fueron asignados al grupo de tratamiento (sujetos a los que se administraron probióticos dos veces vez al día por un máximo 7 días) y el grupo denominado control o sin tratamiento (sujetos a los que no se administraron probióticos). Los datos de estudio fueron registrados diariamente en el Formato de Reporte de Casos que se elaboró para este proyecto, en el cual se registraron los datos demográficos, los datos clínicos, poniendo énfasis en los siguientes datos gastrointestinales señalados en el CRF (ANEXO V) : dolor abdominal, mucositis, distensión, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencias, nausea. Se

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

describió también la dieta diaria, medicación complementara (incluida la quimioterapia específica) , estudios de laboratorio, y otros en caso necesario.

Características del probiótico, dosis y vía de administración

Utilizamos el agente probiótico VIVERA →, que contiene *Lactobacillus Rhamnosus*, a una concentración de 5 x 10⁹ UFC de *Lactobacillus rhamnosus* GG por sobre, se administró a una dosis estándar (un sobre) dos veces al día, vía oral, contiene maltodextrina como excipiente. La ingesta se realizó durante el tratamiento de quimioterapia por un máximo de 7 días, siendo este suspendido al cumplir los 7 días y/o terminar quimioterapia y/o presentar datos de neutropenia.

Se han realizado estudios para la seguridad del uso del probiótico que utilizamos con nombre comercial “VIVERA” en humanos, los cuales reportan raramente la presencia de distensión abdominal , flatulencias, reacciones alérgicas y mareos, los cuales no se consideran efectos graves, y no implican la suspensión del medicamento. Se han reportado en la literatura que las infecciones por *Lactobacillus* son extremadamente raras, sin embargo como se explicó previamente se tomó la precaución de no administrarse en el paciente neutropénico.

El probiótico se gestionó directamente con el laboratorio MERK como un donativo para el proyecto, sin que esto genere responsabilidad alguna de tipo comercial, económica, o de patrocinio con el mismo, por lo cual declaramos que no existe conflicto de intereses.

Tamaño de muestra

Debido al tiempo para realizar la investigación, se estableció reclutar los sujetos por muestreo de conveniencia (esto es, se incluyó sujetos hasta mayo del 2017).

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

Resultados

Se incluyeron 40 pacientes, 20 (50%) perteneció al grupo control y 20 (50%) al grupo al que se administró probiótico. La distribución por genero fue mayoritariamente del sexo masculino, representando 68% y femenino del 32%. Una media de edad en años de 11.7 en el grupo control y de 11.6 en el grupo con probiótico, el 25 % (5) de los pacientes portadores de LMA en el grupo control y el 20% (4) en el grupo expuesto y el 75 % (15) LLA en el grupo control y el 80% (16) en el grupo expuesto. El resto de las características se presentan en la tabla 1.

Resultados comparados con el grupo control (n = 20), los niños que recibieron tratamiento con probiótico (n = 20), presentaron una disminución de distensión abdominal al tercer día de toma del probiótico, comparado con los paciente no tratados con probióticos quienes presentaron un aumento progresivo de dicha sintomatología del día 5 al día 7. (ver gráfica 1)

No se reportaron eventos de diarrea en los pacientes con uso de probiótico, mientras que el el grupo control el 5% de los pacientes presentaron diarrea el primer y segundo día de tratamiento. (ver gráfica 2)

Los pacientes del grupo expuesto presentaron disminución del estreñimiento y desaparición del mismo al día 6 de tratamiento, mientras que los pacientes del grupo control presentaron aumento de dicha sintomatología hasta el 45% en en el día 7. (ver gráfica 3)

Se observó que 10% de los pacientes con uso se probiótico presentaron dispepsia el 1° y 2° día de tratamiento, disminuyendo al 5% el tercer día y posteriormente desapareciendo dicha sintomatología, mientras que los pacientes sin uso de probiótico presentaron ausencia de dicha sintomatología al inició el tratamiento de QT con posterior aparición de la misma en 5% al 5° día y un aumento hasta el 10% en el 7° día. (Ver gráfica 4)

La presencia de meteorismo fue una de los puntos que mostró evidente disminución tras el uso de probióticos presentándolo al inicio 30% de los pacientes con probiótico y disminuyendo al

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

15% al termino del uso de probiótico. Comparando con el grupo control que demostró un aumento de hasta el 45% al 7° día de tratamiento con un pico al 5to día con el 55%. (ver gráfica 5).

La nausea se presentó en al inicio del tratamiento en 5% en los pacientes con uso de probiótico y 10% en el grupo control, presentando ausencia de la sintomatología al 7° día de uso de probiótico frente al 30% en el grupo control . (Ver Gráfica 6)

Se observó una disminución del vómito en pacientes con uso del probiótico desde el primer día de uso y con ausencia de dicha sintomatología al 6to día de tratamiento en comparación con el grupo control quienes presentaron un pico de vómito al 7° día del tratamiento con un 25%. (ver gráfica 7)

Discusión

Discusión

Las complicaciones gastrointestinales conllevan un alto impacto en la morbimortalidad del paciente pediátrico hematoncológico. Estos efectos son secundarios al uso de quimioterapia, radioterapia y antibióticos necesarios para el tratamiento ocurren en el 50-80% de los pacientes, dependiendo del régimen de tratamiento utilizado³⁰.

Dentro de las alteraciones del aparato digestivo podemos encontrar dolor abdominal, nauseas, vómitos, meteorismo, diarrea y estreñimiento; contribuyendo estas afecciones al retraso en los ciclos de quimioterapia y/o radioterapia establecidos, concluyendo como consecuencia en afectación del resultado final de respuesta a tratamiento. .

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 microflora naturales del huésped. La toxicidad a nivel hematológico se relaciona directamente con los efectos adversos gastrointestinales, ya que se ha estimado que después de 1 día de estancia hospitalaria

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

aproximadamente la mitad de la flora endógena del intestino de los pacientes neutropénicos se altera³⁵. El uso de probióticos tiene lugar ya que por sus propiedades puede disminuir el riesgo y la severidad de la toxicidad relacionada con la quimioterapia y por lo tanto reducir los efectos secundarios asociados con el tratamiento del cáncer. 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 microflora intestinal y estimulando al sistema inmunológico. Son generalmente considerados como seguros y las infecciones causadas por los probióticos son extremadamente raras.

Dentro de los mecanismos de acción de los probióticos se ha visto la competitividad con los patógenos intestinales para la adhesión al epitelio intestinal o para los nutrientes lumbales, la producción y secreción de sustancias antimicrobianas que inhiben o lisan los patógenos.

Previamente establecimos la asociación que tiene el uso de antimicrobianos con el desarrollo de colitis neutropénica⁴; dentro de esos estudios, establecimos además la importancia que guarda la disbiosis intestinal como un factor que favorece un curso clínico complicado en el paciente con neutropenia y fiebre, estableciendo como una opción de manejo para disminuir esta sintomatología a consecuencia de la disbiosis ocasionada por los antimicrobianos y el uso de la quimioterapia, el administrar lactobacilos como una forma de regulación del microambiente intestinal, en el momento que se está administrando la quimioterapia sin que el sujeto esté neutropénico⁷.

Nuestros resultados, establecen que existe un beneficio en la sintomatología gastrointestinal ocasionada sobre todo en distensión abdominal; constipación intestinal, náusea y meteorismo. Se ha demostrado que las interacciones entre la microbiota intestinal y el huésped influyen en la inmunidad intestinal, la defensa contra patógenos, la motilidad intestinal, las funciones de sensibilidad, secreción barrera y la desintoxicación de xenobióticos³¹. Los probióticos actúan en la mucosa intestinal de muchas maneras, al tener efectos directos sobre la barrera epitelial, incluyendo el aumento de la expresión y secreción de mucina por las células caliciformes,

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

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 toxinas³⁰. Collins et al. han demostrado que la administración de un probiótico puede prevenir y revertir la dismotilidad³². Los probióticos tienen el potencial de tener un efecto antimicrobiano directo, algunas especies de probióticos tienen el potencial de inhibir el crecimiento de bacterias patógenas a través de la producción de factores antimicrobianos, tales como bacteriocinas, proteasas dirigidas contra toxinas bacterianas o por exclusión de patógenos simplemente adhiriéndose a células epiteliales³¹.

Los lactobacilos también mejoran la tolerancia a la lactosa, aumentan el peristaltismo intestinal y aceleran la evacuación intestinal. Pueden alterar el volumen y / o la composición de las heces y el gas o aumentar la secreción de moco intestinal, efectos que modulan los síntomas como el estreñimiento y la diarrea³³. Estos datos sugieren que la microbiota intestinal es fundamental para mantener la salud intestinal, y por lo tanto, el uso de probióticos puede ser aprovechado para un efecto preventivo y terapéutico.

Se sabe que muchos pacientes utilizan probióticos durante el tratamiento de su enfermedad en forma de yogurt, kéfir, quesos y otros suplementos alimenticios, que son considerados probióticos según la ISAPP al contar con un nivel de 1×10^9 formadoras de colonias (UFC) por porción de bacterias reconocidas como probióticos³⁴ pero no se tienen datos epidemiológicos para su estudio.

El uso de probióticos es un estrategia fácil y barata que representa un importante impacto en la disminución de complicaciones gastrointestinal, se propone realizar estudios para investigar si existe disminución en días de estancia hospitalaria, morbimortalidad, y costos a la salud de nuestro país. Asimismo, hacer la identificación de las bacterias que se aíslan en materia fecal de un grupo de pacientes con el uso de probióticos vs un grupo en los que no se usen, de tal manera que se caracterice porcentajes de patógenos en uno y otro grupo, con la hipótesis que serán

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

menores en el grupo que usa probióticos. Hacer además la búsqueda de asociaciones con el desarrollo de otras patologías como son sepsis y colitis neutropénica.

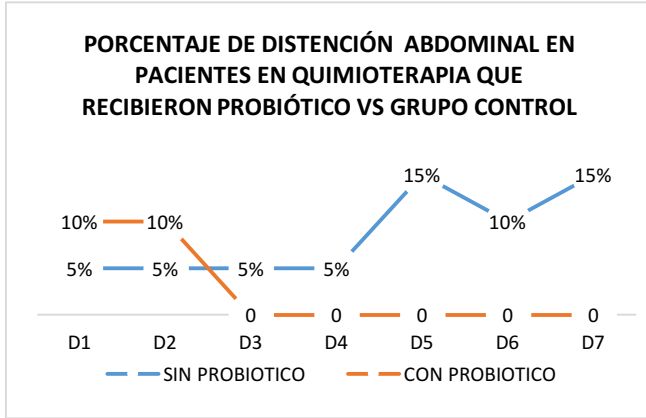
Limitaciones del estudio

Entre las limitaciones de la investigación es preciso mencionar que la muestra de pacientes es limitada, el principal motivo fue el numero reducido de pacientes hospitalizados en el periodo de estudio. Es por este motivo que la duración de la recolección de datos debería ser muy amplia, para que de esta manera el número de participantes pudiera aumentar. Por otra parte, la metodología permite alcanzar los objetivos principales, sin embargo, el estudio clínico no fue doble ciego, por lo que existe mayor posibilidad de sesgo.

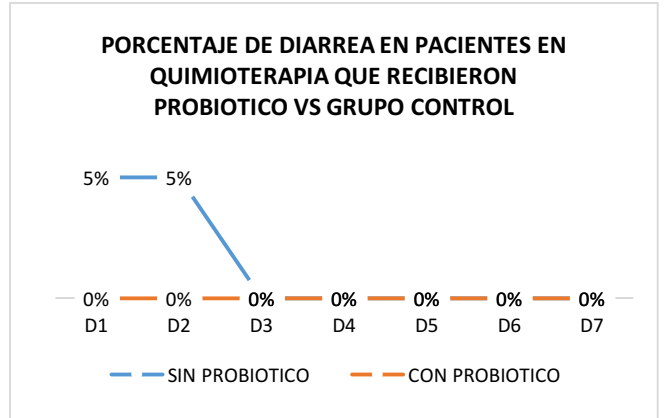
Conclusiones

La suplementación diaria de bacterias probióticas como Lactobacillus Rhamnosus redujo los efectos secundarios gastrointestinales de quimioterapia en niños con leucemia. Se aconseja realizar más investigaciones sobre los posibles beneficios y seguimiento a mediano y largo plazo.

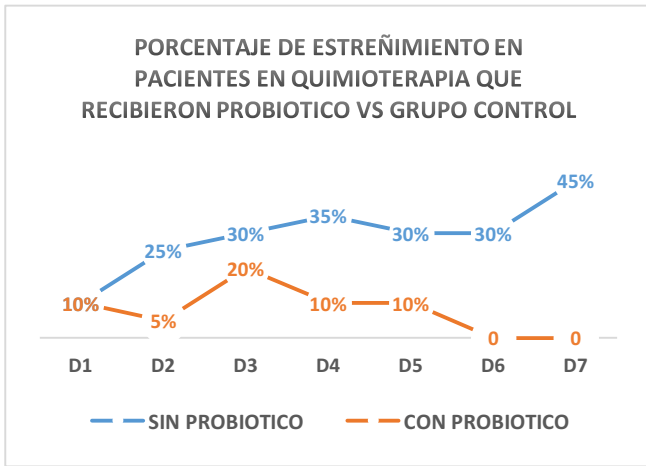
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
 SERVICIO DE PEDIATRIA
 PROTOCOLO DE INVESTIGACION



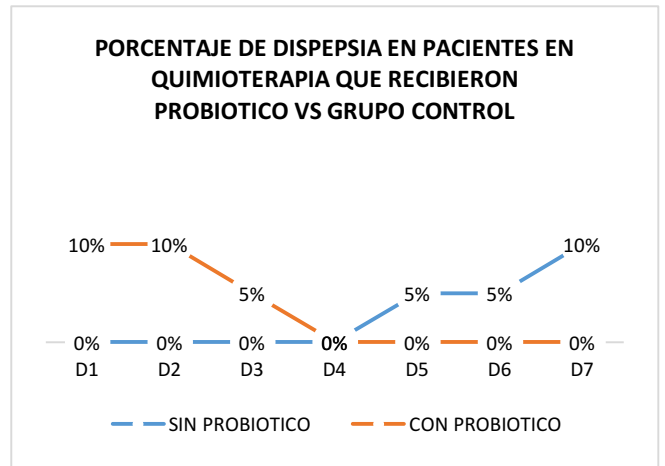
Gráfica 1



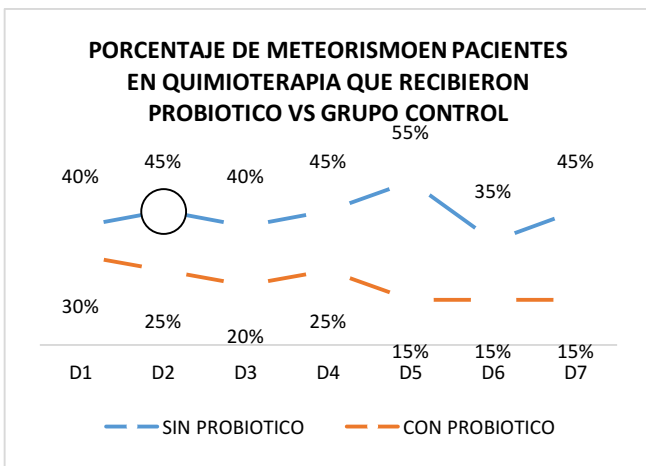
Gráfica 2



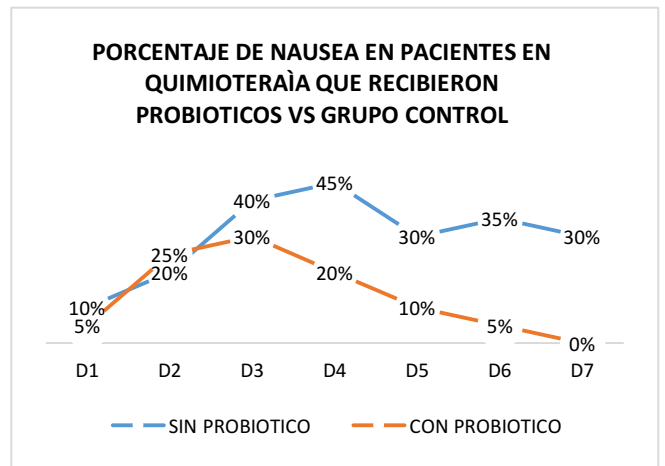
Gráfica 3



Gráfica 4



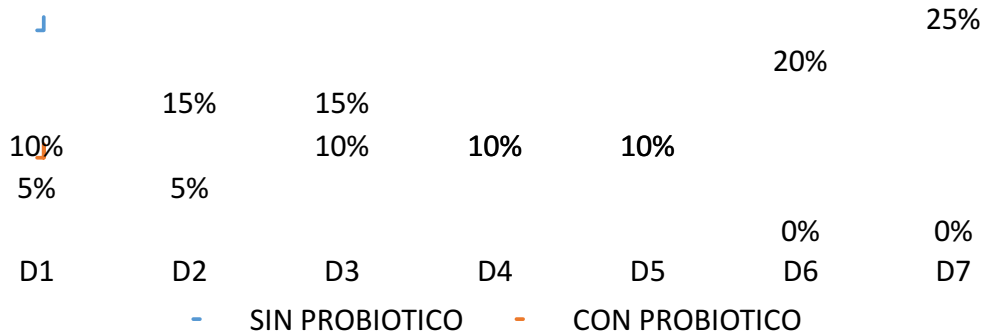
Gráfica 5



Gráfica 6

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

**PORCENTAJE DE VÓMITO EN PACIENTES EN
 QUIMIOTERAPIA QUE RECIBIERON PROBIÓTICO VS
 GRUPO CONTROL**



Gráfica 7

Tabla 1. Características de los pacientes					
GRUPO CONTROL			GRUPO CON PROBIÓTICO		
	NUMERO	%		NUMERO	%
Media de edad (rango)	11.7 (3-17 años)		Media de edad (rango)	11.6 (3-17 años)	
Genero			Genero		
Masculino	12	60	Masculino	15	75
Femenino	8	40	Femenino	5	25
Diagnóstico			Diagnóstico		
LMA	5	25	LMA	4	20
LLA	15	75	LLA	16	80

IX. ÉTICA.

Se anexa el formato de consentimiento informado propuesto para este estudio.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Hooper LV. Bacterial contributions to mammalian gut development. *Trends Microbiol.* 2004;12(3):129-34.
2. 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.
3. 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
4. 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
5. 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.
6. (Dai D, Walker WA. Protective nutrients and bacterial colonization in the immature human gut. *Adv Pediatr.* 1999;46: 353–382.7)
7. Stringer MA, Gibson JR, Bowen J, et al. Chemotherapy induced modifications to gastrointestinal microflora: evidence and implications of change. *Cur Drug Metab.* 2009;10:79–83.
8. Macpherson AJ, Slack E. The functional interactions of commensal bacteria with intestinal secretory IgA. *Curr Opin Gastroenterol.* 2007;23:673–678..
9. Goñi J, García JM. Dinámica de Sistemas Biológicos: modelando complejidad. *Ini Inv* 2006; 1: r1. Disponible en: revistaselectronicas.ujaen.es/index.php/ininv/article/download/235/217.
10. Bourguine P, Stewart J. Autopoiesis and Cognition *Artificial Life* 2004,10: 327-345) (Sissons CH, Anderson SA, Wong L, Coleman MJ, White DC:Microbiota of Plaque Microcosm Biofilms: Effect of Three Times Daily Sucrose Pulses in Different Simulated Oral Environments. *Caries Res* 2007;41:413-422 (DOI: 10.1159/000104801)
11. Polechova J. Ecological niche available in http://bartongroup.icapb.ed.ac.uk/resources/papers/Ecological_niche_811.pdf (Lora V.H, Midtvedt M, Gordon J. How host microbial interactions shape the nutrient environment of mammalian intestine. *Annual Review of Nutrition* 2002; 22: 283-307)
12. Van Vliet M, Harmsen H, de Bont E, Tissing W. The role of Intestinal Microbiota in the Development and Severity of Chemotherapy- Induced Mucositis. *PLoS Pathogens* 6(5) (Mazmanian S. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease *Nature Reviews Immunology* 2009; 9, 313-323
13. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, Wolvers D, Watzl B, Szajewska H, Stahl B, Guarner F, Respondek F, Whelan K, Coxam V, Davicco MJ, Léotoing L, Wittrant Y, Delzenne NM, Cani PD, Neyrinck AM, Meheust A. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr.* 2010; ;104 Suppl 2:S1-63.
14. Hooper LV. Bacterial contributions to mammalian gut development. *Trends Microbiol.* 2004;12(3):129-34.

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

15. Franchi L, Warner N, Viani K, Nunez G (2009) Function of Nod-like receptors in microbial recognition and host defense. *Immunol Rev* 227: 106–128
16. Lora V.H, Midtvedt M, Gordon J. How host microbial interactions shape the nutrient environment of mammalian intestine. *Annual Review of Nutrition* 2002; 22: 283-307
17. Arumugam, M. et al. Social network wants to sequence your gut *Nature Advance online publication* doi:10.1038 /nature09944 (2011)
18. 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.
19. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al: Definitions of sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest.* 1992;101:1644-1655)
20. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, et al. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6(1):2–8)
21. Soler MC. Presión intrabdominal y sepsis. *Rev Cubana Med* 2001;40:49—51) (Jofre Leonor. Coinfección por virus y bacterias en niños con leucemia y sepsis. *Rev. chil. infectol.* 2008, .25:133
22. Van VMJ, Harmsen HJM, Vonn M, Tissing W. The Role of Intestinal Microbiota in the Development and Severity of Chemotherapy-Induced Mucositis. *PLoS Pathogens.* 2010. 6, available in: www.plospathogens.org
23. Sanz Y, Collado M.C, Haros M, Dalmau J. Funciones metabólico- nutritivas de la microbiota intestinal y su modulación a través de la dieta: probióticos y prebióticos *Acta Pediatr Esp* 2004; 62: 520-526
24. Gibson JR, Keefe D. Cancer chemotherapy- induced diarrhoea and constipation: mechanisms of damage and prevention strategies. *Support Care Cancer* 2006;14:890-900
25. Demers M, Dagnault A, Desjardins J A randomized double-blind controlled trial: Impact of probiotics on diarrhea in patients treated with pelvic radiation. *Clinical Nutrition* 33 (2014) 761-767
26. Mego M, Ebringer L, Koza I, et al. Prevention of febrile neutropenia in cancer patients by probiotic strain *Enterococcus faecium* M-74. Pilot study phase I. *Neoplasma* 2005;52:159—64.
27. Mego M, Koncekova R, Mikuskova E, et al. Prevention of febrile neutropenia in cancer patients by probiotic strain *Enterococcus faecium* M-74. Phase II study. *Support Care Cancer* 2006;14:285—90.
28. Asahara T, Nomoto K, Shimizu K, Watanuki M, Tanaka R. Increased resistance of mice to *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* infection by synbiotic administration of *Bifidobacteria* and transgalactosylated oligosaccharides. *J Appl Microbiol* 2001;91:985—96.
29. Asahara T, Shimizu K, Nomoto K, Hamabata T, Ozawa A, Takeda Y. Probiotic *Bifidobacteria* protect mice from lethal infection with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157:H7. *Infect Immun* 2004;72:2240—7.
30. 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
31. E. Caplin M. Review of the Evidence for the Use of Probiotics in Gastrointestinal Disorders. *Journal of Gastroenterology, Pancreatology & Liver Disorders.* 2014;1(4).
32. Collins S, Verdu E, Denou E et al. The role of pathogenic microbes and commensal bacteria in irritable bowel syndrome. *Dig Dis* 2009;27 (Suppl 1): 85–9.
33. . Diop L, Guillou S, Durand H. Probiotic food supplement reduces stress-induced gastrointestinal symptoms in volunteers: a double-blind, placebo-controlled,

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

- randomized trial. Nutrition Research. 2008;28(1):1-5.**
- 34. Valdovinos M, Montijo E, Abreu A. Consenso mexicano sobre Probióticos en gastroenterología. Revista de Gastroenterología de México 017;82(2):156-178.**
 35. Mego M, et al. Probiotic bacteria in cancer patients undergoing chemotherapy and radiation therapy. Complement Ther Med. 2013.

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

XI. ANEXOS

ANEXO I

**TABLA DE ALEATORIZACION PARA ASIGNACION DE LOS PACIENTES EN
LOS GRUPOS.**

NUMERO	TRATAMIENTO	NUMERO	TRATAMIENTO	
1	PROBIO	21	PROBIO	—
2	NADA	22	NADA	—
3	NADA	23	NADA	—
4	PROBIO	24	PROBIO	—
5	PROBIO	25	NADA	—
6	NADA	26	PROBIO	—
7	PROBIO	27	NADA	—
8	NADA	28	PROBIO	—
9	NADA	29	PROBIO	—
10	PROBIO	30	NADA	—
11	NADA	31	NADA	—
12	PROBIO	32	PROBIO	—
13	NADA	33	NADA	—
14	PROBIO	34	PROBIO	—
15	NADA	35	PROBIO	—
16	PROBIO	36	NADA	—
17	PROBIO	37	NADA	—
18	NADA	38	PROBIO	—
19	PROBIO	39	NADA	—
20	NADA	40	PROBIO	—

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

ANEXO II

CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

“IMPACTO DEL USO DE PROBIÓTICOS SOBRE LOS EFECTOS GASTROINTESTINALES POR QUIMIOTERAPIA EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA”

Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX

Dirección: Blvd. Adolfo Ruiz Cortines 4091, Tlalpan, Fuentes del Pedregal, 14140 Ciudad de México. México.

Teléfono: 015556451684.

Nombre del investigador principal: Dra. Elsa Eduwiges Barrón Calvillo

Cargo: Residente de pediatría del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX.

Teléfonos: 8118807346

Correo Electrónico: elsa.barron@outlook.com

Nombre del investigador asesor: Dra. Patricia Galindo Delgado

Cargo: hematóloga pediatra del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX,
Jefa de Banco de Sangre.

Teléfonos: 5532321519

Correo Electrónico: patygal16@yahoo.com

Nombre del paciente: _____ de _____
años de edad.

Con domicilio en: _____ y N° de _____

Registro: _____

DECLARO

QUE LA DOCTOR(A): **DRA. ELSA EDUWIGES BARRÓN CALVILLO**

Me ha invitado a participar en: el proyecto de investigación titulado “**Impacto del uso de probióticos sobre los efectos gastrointestinales por quimioterapia en niños con leucemia linfoblástica aguda**”, que es realizado por el servicio de pediatría y de hematología pediátrica, cuyo objetivo principal es evaluar si la administración de probióticos mientras mi hijo recibe quimioterapia, mejora y disminuye la frecuencia con la que se presentan efectos gastrointestinales (nausea, vómito, diarrea, constipación, distensión abdominal, dolor abdominal) por el uso de quimioterapia en niños con leucemia linfoblástica aguda, mi participación será permitiendo se incluya a mi hijo (a) en el estudio una vez que se me ha explicado llena los criterios para ser considerado en el.

RIESGOS Y MOLESTIAS: Este estudio se considera de riesgo mínimo ya que implica la administración por la boca, del probiótico (es decir suplemento alimentario que contiene microorganismos vivos que mejoran el equilibrio microbiano en el intestino de

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

las personas) llamado VIVERA 3 ® → durante la administración de la quimioterapia, siempre y cuando no se encuentre con neutropenia (disminución de células de defensa en la sangre) ; pero no implica este sea un medicamento nuevo ni sustancias de experimentación, ya que este probiótico es similar a la administración de algunos alimentos como el yogurth o el “Yakult”.

CONSIDERACIONES O DUDAS: En caso de surgir cualquier duda puede comunicarse con la Dra. Elsa Eduwiges Barrón Calvillo responsable del proyecto de investigación, quien estará disponible para ampliar la información y resolver las dudas que se planteen. Puede localizarla directamente en el servicio de pediatría del Hospital Central Sur de Alta especialidad, al teléfono celular 8118807346, o al siguiente correo electrónico elsa.barron@outlook.com quien con gusto resolverá todas sus inquietudes y dudas. De la misma manera puede comunicarse con la Dra. Marisela Hernández Hernández Presente del comité de ética en investigación de éste hospital al siguiente correo electrónico maricela.hernandezx@pemex.com .

¿QUE ES DAR CONSENTIMIENTO?

Dar consentimiento es estar de acuerdo en participar en este estudio de investigación. Usted puede decidir permitir o no la participación de su hijo(a). 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 que su hijo (a) participe.

Su hijo (a) no debe estar en el estudio para recibir la atención médica establecida dentro de la normatividad de salud nacional. Su participación, no reemplaza la atención médica normal, ni significa un incremento o decremento en la calidad de la atención médica que el (ella) ha recibido hasta el momento, en esta institución.

Este estudio estará bajo la dirección del servicio de pediatría y está patrocinado y subsidiado con recursos conseguidos por los investigadores para llevar a cabo la investigación. Ninguno de ellos recibe pago alguno por participar en él.

¿CUANTOS SUJETOS PARTICIPARAN EN ESTE ESTUDIO?

En este estudio participan un total aproximado de 60 pacientes menores de 18 años de edad con leucemia que necesiten quimioterapia para su tratamiento.

DURACIÓN

La participación de su hijo (a) en el estudio empezará al momento de que usted firme este consentimiento informado.

DESCRIPCIÓN DEL PROBIOTICO Y METODOLOGÍA DEL ESTUDIO: El protocolo se llevará acabo utilizando el agente probiótico VIVERA, que contiene Lactobacillus Rhamnosus, se administrará a una dosis estándar (un sobre) dos veces al día, vía oral. La ingesta se realizará durante el tratamiento de quimioterapia y se administrará por un máximo de 7 días, siendo este suspendido al cumplir los 7 días y/o terminar quimioterapia y/o presentar datos de neutropenia (disminución de células de defensa de

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

la sangre). El protocolo se llevara acabo con la administraciòn del probiotico en un grupo de pacientes y otro al cual no se le administrará, esto se decidira por azar (esto es el investigador tiene una tabla en el que esta registrado a que pacientes si y a cual no se le adminstrará deacuerdo al momento al que ingresen al hospital y a todos se les evaluará los mimos datos como son, manifestaciones clinicas, alimentación y signos vitales.

BENEFICIOS POTENCIALES

Si usted está de acuerdo en participar, puede obtener como un beneficio del uso de probiótico mejoría en la sintomatología gastrointestinal del paciente. La investigación es libre de coacción. Esperamos que la información que se obtenga de este estudio beneficie en el futuro a otros pacientes con las mismas condiciones que las de su hijo(a).

ALTERNATIVAS A LA PARTICIPACIÓN

Usted puede decidir que su hijo(a) NO participe en este estudio. En este caso, 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 que su hijo(a) participe 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(a) 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 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 investigador y bajo su resguardo.

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 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 su participación 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 que podrian tener que compartir con los servicios de Petroleos Mexicanos y con la

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

Secretaria de Salud. Esta información puede incluir los resultados de cualquier prueba, terapias o procedimientos que se le realicen 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 de Salud de Petroleos Mexicanos y de la Secretaría de Salud, en caso de ser necesario verificar la exactitud de la información. Los datos del estudio podrían ser enviados a otras instituciones para su análisis incluso a otros países.

En este estudio participa personal de los Servicios de Pediatría y de Hematología Pediátrica del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petroleos Mexicanos.

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 al médico responsable del estudio. Si usted se niega a dar su autorización para revelar la información, su hijo(a) no podrá participar en el proyecto de investigación.

DERECHO A NEGARSE A PARTICIPAR O RETIRO DEL ESTUDIO

Usted puede elegir que su hijo (a) no participe en el estudio y, podrá retirarse en cualquier momento.

Su decisión de que su hijo(a) no participe en el estudio o de retirarlo no involucrará ninguna penalización o pérdida de beneficios a los cuales el (ella) tiene derecho y no afectará su acceso al cuidado médico.

COSTO FINANCIEROS PARA EL PACIENTE

Los procedimientos requeridos específicamente para este estudio, le será realizado a su hijo(a) sin ningún costo.

COMPENSACIÓN POR SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Usted no recibirá ningún pago por permitir que su hijo(a) participe 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 puedo retirarlo del mismo en cualquier momento. Se me ha informado que me será proporcionada una copia firmada de este formato de consentimiento"

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.

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

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.
Por ello, manifiesto que estoy satisfecha con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del estudio.
Y en tales condicione.

1 de 2

CONSENTO

Que mi hijo (a) participe en el estudio
Me reservo expresamente el derecho a revocar mi consentimiento en cualquier momento antes de que el procedimiento objeto de este documento sea una realidad.

En Ciudad de México ., a los _____ del mes de _____ de 20_ _____.

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

**REVOCACIÓN O NO AUTORIZACION DE
CONSENTIMIENTO**

En Ciudad de México ., a los _____ del mes de _____ de 20_ _____.

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

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

A S E N T I M I E N T O I N F O R M A D O

Nombre del paciente: _____ de _____
años de edad.

Con domicilio en: _____ y N° de _____

Registro: _____

Me ha invitado a participar en: el proyecto de investigación titulado **“Impacto del uso de probióticos sobre los efectos gastrointestinales por quimioterapia en niños con leucemia linfoblástica aguda”**, que es realizado por el servicio de pediatría y de hematología pediátrica, se me ha explicado a mi y a mis padres como se realizará.

Durante el estudio puedo ser parte o no del grupo que consumirá un suplemento alimentario que contiene microorganismos vivos llamado **VIVERA 3 ®** como el yogurt o “Yakult” durante la administración de la quimioterapia, y éste será suspendido en caso que tenga una disminución de las células de defensa de en la sangre.

Registraré con mis padres en una bitácora que me será entregada por los doctores encargados del estudio de investigación todos los alimentos que consumiré durante el día y las molestias gastrointestinales que presente. He comprendido las explicaciones, las cuales se me proporcionaron en un lenguaje claro y sencillo, 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 asentimiento que ahora presto. Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida.

A S I E N T O

Participar en el estudio

Me reservo expresamente el derecho a revocar mi asentimiento en cualquier momento antes de que el procedimiento objeto de este documento sea una realidad.

En Ciudad de México ., a los _____ del mes de _____ de 20__
_____.

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

ANEXO V

Formato de reporte de casos

■ **Nombre:**

Ficha:

Edad:

Fecha:

Diagnóstico:

Fecha de ingreso:

Grupo al que pertenece:

■ **Historia clínica**

PEEA

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

MANIFESTACIONES CLÍNICAS							
	DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3	DÍA 4	DÍA 5	DÍA 6	DÍA 7
DOLOR ABDOMINAL							
MUCOSITIS							
DISTENSIÓN							
CONSTIPACIÓN							
DIARREA							
DISPESIA							
FLATULENCIAS							
COLITIS NEUTROPENICA							
MALABSORCIÓN							
NAUSEA							
VÓMITO							
NUMERO DE EVACUACIONES							
CARACTERISTICAS DE EVACUACIONES							

BIOMÉTRICA HEMÁTICA							
FECHA							
LEUCOCITOS							
NEUTRÓFILOS							
LINFOCITOS							
MONOCITOS							
EOSINOFILOS							
BASOFILOS							
HEMOGLOBINA							
HEMATOCRITO							
PLAQUETAS							

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

MANIFESTACIONES CLÍNICAS							
	DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3	DÍA 4	DÍA 5	DÍA 6	DÍA 7
DOLOR ABDOMINAL							
MUCOSITIS							
DISTENSIÓN							
CONSTIPACIÓN							
DIARREA							
DISPESIA							
FLATULENCIAS							
COLITIS NEUTROPENICA							
MALABSORCIÓN							
NAUSEA							
VÓMITO							
NUMERO DE EVACUACIONES							
CARACTERISTICAS DE EVACUACIONES							

Escala de heces de Bristol

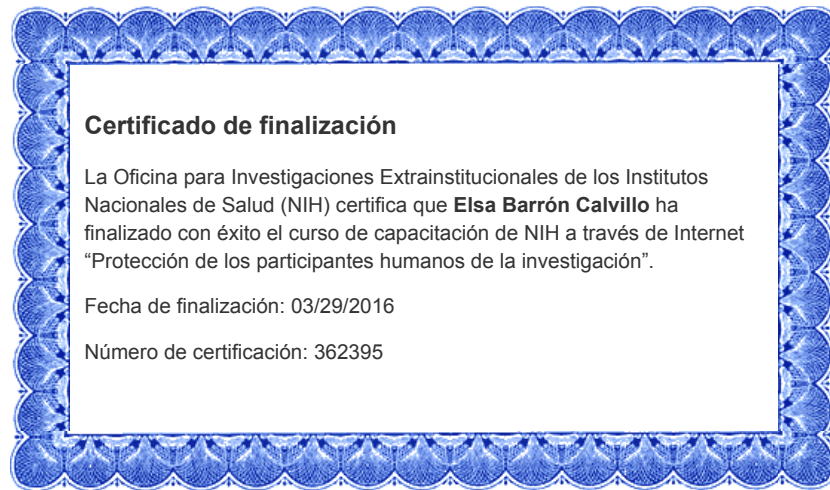
Tipo 1		pedazos duros separados, como nueces (difícil de excretar)
Tipo 2		Con forma de salchicha, pero llena de bultos
Tipo 3		Como una salchicha pero con rajaduras en la superficie
Tipo 4		Como una viborita, suave y blanda
Tipo 5		Pedazos blandos con bordes claros (se excretan fácilmente)
Tipo 6		Pedazos blandos con bordes deshechos
Tipo 7		Aguado, sin trozos sólidos. Enteramente líquido

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

ANEXO VII
CERTIFICADO DE NIH

Protección de los participantes humanos de la investigación

29/03/16 19:02



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

ANEXO VIII

HOJA FRONTAL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN



PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCION DE SERVICIOS DE SALUD
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

F-H.I.-HFP/PI/T-01

HOJA FRONTAL
PROYECTO DE INVESTIGACION

Título _____ CLAVE _____

**IMPACTO DEL USO DE PROBIÓTICOS SOBRE LOS EFECTOS SECUNDARIOS
GASTROINTESTINALES DE QUIMIOTERAPIA EN NIÑOS CON LEUCEMIA**

El proyecto/es para tesis? Si (X) No ()

Nombre del responsable:

Dra. Elsa Eduwiges Barrón Calvillo

Nombre del Tutor:

Dr. Jesús Reyna Figueroa

Autorización del Jefe de Servicio:

Dr. Guillermo Wakida Kusunoki

Autorización del Profesor Titular:

Dr. Jesús Reyna Figueroa

Colaboradores (en orden de participación):

Nombre (s)

Profesión y categoría

Dra. Patricia Galindo Delgado

MÉDICO PEDIATRA HEMTOLOGO

Servicios participantes:

**Servicio de Pediatría
Servicio de Hematología pediátrica.**

Vo. Bo. Jefes de Servicio:

**Dr. Guillermo Wakida Kusunoki
Dra. Patricia Galindo Delgado**

DICTAMEN DEL COMITÉ: RECHAZADO (), CONDICIONADO (), AUTORIZADO ().

FIRMA: _____


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

ANEXO IX

DECLARACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

 SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD	Procedimiento para la Solicitud y Admisión para su Evaluación de Protocolos de Investigación en el Comité de Ética en la	CLAVE: REVISIÓN: 0 FECHA: HOJA
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD		
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS		
Hospital Central Sur de Alta Especialidad		
Comité de Ética en la Investigación		
DECLARACIÓN DE LOS INVESTIGADORES		
1. Título completo del proyecto de investigación:		
<p>Impacto del uso de probióticos sobre los efectos secundarios gastrointestinales de quimioterapia en niños con leucemia.</p>		
Yo / Nosotros, el / los investigadores (es) a cargo de esta investigación me / nos comprometo (emos) a:		
<ol style="list-style-type: none">1. Iniciar esta investigación únicamente luego de haber obtenido la aprobación del Comité de Ética en la Investigación del Hospital Central Sur de Alta especialidad.2. Conducir la investigación de acuerdo a lo estipulado en el consentimiento informado, en el proyecto aceptado por el Comité de Ética en la Investigación, de acuerdo a los lineamientos institucionales y nacionales de ética en la investigación, así como de acuerdo cualquier otra regulación aplicable o condiciones impuestas por el CEI o alguna otra entidad pertinente.3. Tomar las medidas necesarias para mantener la seguridad de los participantes.4. Proveer al Comité de Ética de la información adicional que este solicite durante el proceso de aprobación y/o monitoreo de la investigación.5. Proveer al Comité de Ética de informes semestrales sobre el progreso de la investigación.6. Proveer al Comité de Ética de un informe final y de una copia de cualquier material publicado al final de la investigación.7. Almacenar adecuadamente la información recolectada y mantener una total confidencialidad respecto a la información de los participantes.8. Notificar inmediatamente al CEI de cualquier cambio en el proyecto (enmiendas), en el Consentimiento Informado o Efectos Adversos serios; y9. Aceptar cualquier auditoría requerida por el C.I.E.I.		
2. Nombre del investigador principal:		
EISA EDUWIGES BARRÓN CALVILLO		
3. Firma:		Fecha: 29/03/2016
4. Nombre del investigador:		
Jesús Reyna Flquerda		
5. Firma:		Fecha: 29/03/2016
6. Nombre del investigador:		
Patricia Galindo Delgado		
7. Firma:		Fecha: 29/03/2016
SI LOS SELLOS EN ESTE DOCUMENTO NO ESTÁN EN ORIGINAL, NO ES UN DOCUMENTO CONTROLADO.		

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

 SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD	Procedimiento para la Solicitud y Admisión para su Evaluación de Protocolos de Investigación en el Comité de Ética en la Investigación	CLAVE: REVISIÓN: 0 FECHA: HOJA
---	--	---

8.- Anexos.
Anexo 1.

Hospital Central Sur de Alta Investigación
 Anexo Ética en la Investigación –Autoevaluación-

Investigador: Elisa Eduwiges Barrón Calvillo Servicio: Pediatría.
 Asesor(es): Dr. Jesús Reyna Figueroa Fecha: 29/03/2010
 Título y Versión del Proyecto de Investigación:
Impacto del uso de probióticos sobre los efectos
secundarios gastrointestinales de quimioterapia
en niños con leucemia

Solicito una revisión expedita SI NO

1.- ¿Cumple con los requisitos para una revisión expedita? SI NO

2.- ¿Su proyecto de investigación está diseñado en conformidad con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud?
 SI NO

3.- ¿En qué categoría de riesgo se clasifica según la Ley General de Salud su investigación?
 Investigación Sin Riesgo Investigación con riesgo mínimo Investigación con riesgo mayor que el mínimo

4.- ¿Se describen las medidas que se llevarán a cabo para asegurar la confidencialidad y seguridad de la información personal de los participantes en la investigación incluyendo bases de datos, historia clínicas y muestras biológicas?
 SI NO No amerita

5.- ¿Su proyecto de investigación es un ensayo clínico?
 SI NO

Si la respuesta es SI continúe con el cuestionario. En caso de ser NO puede omitir las siguientes preguntas.

6.- ¿Se describen en su proyecto e investigación las posibles soluciones a los riesgos inherentes de la investigación con el fin de evitar mayores riesgos a los participantes?
 SI NO No amerita

7.- ¿Incluye en su protocolo la Propuesta de consentimiento informado con los requisitos descritos en la Ley General de Salud?
 SI NO No amerita

8.- ¿Se describen los criterios para el retiro prematuro de los participantes de la investigación y los criterios para suspender o terminar completamente la investigación?
 SI NO No amerita

9.- ¿Su Investigación involucra poblaciones vulnerables?
 SI NO

10.- ¿Se describe en su protocolo disposiciones para la monitorización y auditoria del desarrollo de la investigación?
 SI NO No amerita

Firma [Firma]

SI LOS SELLOS EN ESTE DOCUMENTO NO ESTÁN EN ORIGINAL, NO ES UN DOCUMENTO CONTROLADO.