

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS**  
**DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS**  
**COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA**  
**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**“EFECTIVIDAD DE LA PROFILAXIS ANTIMICROBIANA CON  
LEVOFLOXACINO EN PACIENTE PEDIÁTRICO CON LEUCEMIA  
LINFOBLÁSTICA AGUDA Y NEUTROPENIA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA  
EN FASE DE INDUCCIÓN A LA REMISIÓN EN EL HOSPITAL MATERNO  
INFANTIL ISSEMyM”**

**HOSPITAL MATERNO INFANTIL ISSEMYM**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE  
PEDIATRÍA**

**PRESENTA:**

**M.C. KAREN GUADALUPE GONZÁLEZ MOLINA**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**M. EN I.C. NORMA ARACELI LÓPEZ FACUNDO**

**REVISORES:**

**E. EN PED. ELIZABETH GRACIELA ARIZPE AMADOR**

**E. EN PED. MARÍA GABRIELA RIVERA DÁVILA**

**E. EN PED. IVÁN LORENZANA AMBRIZ**

**E. EN PED. RIGOBERTO GARCÍA RIVERA**

**TOLUCA ESTADO DE MÉXICO 2021**

**“EFECTIVIDAD DE LA PROFILAXIS ANTIMICROBIANA CON  
LEVOFLOXACINO EN PACIENTE PEDIÁTRICO CON LEUCEMIA  
LINFOBLÁSTICA AGUDA Y NEUTROPENIA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA  
EN FASE DE INDUCCIÓN A LA REMISIÓN EN EL HOSPITAL MATERNO  
INFANTIL ISSEMyM”**

## RESUMEN

**Introducción:** Las infecciones son la causa principal de morbimortalidad en pacientes neutropénicos con LLA. La profilaxis antimicrobiana pretende reducir la mortalidad.

**Objetivo:** Conocer la efectividad de la profilaxis antimicrobiana con Levofloxacino en pacientes pediátricos con LLA y Neutropenia inducida por quimioterapia en inducción a la remisión del HMI ISSEMyM.

**Material y Métodos:** Se diseñó un estudio de casos y controles con cohorte histórica, se incluyeron pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda y Neutropenia, sin datos de infección activa que recibieron profilaxis en fase de inducción a la remisión con Levofloxacino a dosis de 10 mg/kg/día, tres veces por semana. La efectividad fue evaluada mediante la morbimortalidad asociada a procesos infecciosos.

**Análisis Estadístico:** Se utilizó estadística descriptiva e inferencial.

**Resultados:** En el periodo de estudio fueron diagnosticados 28 pacientes con LLA, se incluyeron 11 pacientes y se compararon con 11 controles, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las características generales de ambos grupos. Al evaluar el efecto de la profilaxis observamos 3/11 pacientes que recibieron profilaxis (27.3 %) presentaron algún tipo de infección vs 8/11 que no la recibieron (72.7%). Siendo estadísticamente significativa esta diferencia (p. 0.043). Se reportaron 2 defunciones en el grupo de pacientes que no recibieron profilaxis vs 0 del grupo que recibió profilaxis.

**Conclusiones:** La profilaxis antimicrobiana con Levofloxacino es útil en la reducción de la frecuencia, la severidad de las infecciones y la disminución de mortalidad durante la fase de inducción a la remisión.

**Palabras clave:** Leucemia Linfoblástica Aguda, profilaxis antimicrobiana, neutropenia inducida por quimioterapia.

## ABSTRACT

**Introduction:** Infections are the main cause of morbidity and mortality in neutropenic patients with ALL. Antimicrobial prophylaxis aims to reduce mortality.

**Objective:** Find out the effectiveness of antimicrobial prophylaxis with Levofloxacin in pediatric patients with ALL and Neutropenia induced by chemotherapy in the induction therapy at HMI ISSEMyM.

**Material and Methods:** A case-control study with a historical cohort was designed, including patients with Acute Lymphoblastic Leukemia and Neutropenia, without data of active infection, who received prophylaxis in the induction therapy with Levofloxacin at a dose of 10 mg/kg / day, three times per week. The effectiveness was evaluated through the morbidity and mortality related to infectious processes.

**Statistical Analysis:** Descriptive and inferential statistics were used.

**Results:** In the study period, 28 patients with ALL were diagnosed, 11 patients and 11 controls were included, no statistically significant differences were found between the general characteristics of both groups. While evaluating the effect of prophylaxis, we observed 3/11 patients who received prophylaxis (27.3%) had some kind (or sort) of infection vs. 8/11 who did not receive it (72.7%). This difference being statistically significant ( $p = 0.043$ ). Two deaths were reported in the group of patients who did not receive prophylaxis vs none in the group that received prophylaxis.

**Conclusions:** Antimicrobial prophylaxis with Levofloxacin is useful in reducing the frequency and severity of infections also reducing mortality during the remission induction phase.

**Key words:** Acute Lymphoblastic Leukemia, antimicrobial prophylaxis, chemotherapy-induced neutropenia.

## INDICE

1. ANTECEDENTES .....	1
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	9
3. JUSTIFICACIONES .....	10
4. HIPOTESIS.....	10
5. OBJETIVOS.....	11
6. METODOLOGÍA.....	12
7. CONSIDERACIONES O IMPLICACIONES ÉTICAS .....	21
8. ORGANIZACIÓN .....	22
9. RESULTADOS.....	23
10. DISCUSION.....	28
11. CONCLUSIÓN.....	30
12. BIBLIOGRAFÍAS .....	31
13. ANEXOS.....	37

## 1.-ANTECEDENTES

La Leucemia Linfoblástica Aguda es la neoplasia hemato-oncológica más frecuente en la infancia, constituyendo el 80% de todas las leucemias agudas de la edad pediátrica. El pico de incidencia máximo se establece entre los dos y los cinco años de edad, con ligero predominio en el sexo masculino<sup>1</sup>.

Esta enfermedad surge de la transformación maligna de las células progenitoras B y T en la médula ósea en células leucémicas, pero los mecanismos subyacentes a esta transformación no se conocen bien<sup>2</sup>.

En las últimas décadas, la Leucemia Linfoblástica Aguda se ha transformado de ser un padecimiento mortal a lograrse una supervivencia de 80% o más en países desarrollados. Se ha considerado que estos avances en la supervivencia se deben, en gran medida, a que el tratamiento que se otorga se basa en las características propias de los pacientes al momento del diagnóstico<sup>3</sup>.

En México, el cáncer infantil es un problema de salud pública, al ser la principal causa de muerte por enfermedad entre los 5 y 14 años de edad, cobrando más de 2,000 vidas anuales, de acuerdo con los registros del Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (CeNSIA), la supervivencia global estimada a 5 años para todos los tipos de cáncer en menores de edad es del 56%. Si bien esto representa un avance significativo con relación a años previos, México aún se encuentra por debajo de los estándares encontrados en países desarrollados. El tipo de cáncer con mayor número de casos diagnosticados es la Leucemia Linfoblástica Aguda con el 41.9%<sup>4</sup>.

Entre los factores pronósticos de esta enfermedad, se incluye la edad al momento del diagnóstico, alto recuento leucocitario al momento de la presentación, inmunofenotipo, citogenética, y en base a esto se determina el grupo de riesgo y la intensidad de la terapia administrada<sup>5</sup>.

A diferencia de otros tipos de cáncer, la Leucemia Linfoblástica Aguda requiere una terapia con quimioterapia prolongada que consiste en:

-Etapa de Inducción a la remisión: es la terapia inicial en el tratamiento de LLA y se incluyen en esta, aquellos pacientes con nuevo diagnóstico que no presenten signos de infiltración de células blásticas en sistema nervioso central o enfermedad extramedular. Posterior a la fase de inducción a la remisión la quimioterapia puede llegar a reducir el número total de células leucémicas hasta en un 99%; por lo que al terminar la mayoría de los pacientes no presentan un recuento detectable de células blásticas. La respuesta al tratamiento en los días 7 y 14 así como al día 28 de tratamiento es determinante en el pronóstico de los pacientes. Los resultados evidencian que los pacientes clasificados en alto riesgo requieren intervención con quimioterapia intensificada antes de la inducción a la remisión y posterior a ella.

-Fase de consolidación. Es subsecuente a la etapa de inducción e indispensable para prevenir recaídas en los primeros dos meses posteriores. Los estudios reportados, evidencian que sin la administración de este tipo de terapia son altas las probabilidades de que las células leucémicas persistentes desencadenen mecanismos de resistencia farmacológica favoreciendo recaídas severas.

-Etapa de mantenimiento o continuación: constituye el periodo de administración inmediata que se suministra posterior a la fase de inducción a la remisión, y hace parte de todos los protocolos de manejo de LLA especialmente para pacientes de alto riesgo. El uso de metotrexate es el tipo de quimioterapia más común en los protocolos de manejo, este factor es importante en la quimioterapia de mantenimiento <sup>6,7</sup>.

Como consecuencia del tratamiento con quimioterapia, los pacientes presentan múltiples complicaciones, entre las más frecuentes se encuentran las infecciones, que principalmente se manifiestan con fiebre. Se ha propuesto que el tratamiento en estos pacientes, que además cursan con neutropenia, debe ser agresivo, debido al riesgo de presentar bacteriemia y, eventualmente, la muerte<sup>8</sup>. Las complicaciones que siguen en el orden de frecuencia son la anemia y la trombocitopenia<sup>9</sup>. Pueden ser secundarias a la LLA o a la toxicidad de la quimioterapia, y se consideran importantes porque también ponen en riesgo la vida<sup>10</sup>.

## **Mortalidad por Leucemia**

La mortalidad infantil por cáncer es un indicador de la calidad de los servicios de salud. Se define como Muerte Temprana cuando esta ocurre desde el diagnóstico hasta la fase de inducción a la remisión y la muerte tardía posterior a esta. En la mayoría de los países desarrollados fallecen entre 1 y 2% de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda durante la inducción a la remisión; sin embargo, en países en vías de desarrollo, esta cifra al parecer es superior y las causas de muerte varían entre las poblaciones estudiadas<sup>11-14</sup>.

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo por Aguilar y colaboradores en población pediátrica mexicana, que incluyó 463 pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda donde la frecuencia observada de mortalidad en fase de inducción fue del 5.4% y entre las complicaciones asociadas a muerte temprana incluyeron fiebre y neutropenia en el 96% de los pacientes <sup>15</sup>.

El Hospital Materno Infantil, ISSEMyM es un centro de referencia institucional de pacientes pediátricos con cáncer, donde la mortalidad por Leucemia Linfoblástica Aguda es del 18%, siendo muerte temprana en el 10.9% de los pacientes, por lo que se necesitan estrategias, para mejorar la sobrevida de estos pacientes<sup>16</sup>.

## **Neutropenia inducida por quimioterapia**

Los neutrófilos son de suma importancia en la contención de infecciones y el primer elemento celular en la cascada inflamatoria. Cuando hay neutropenia disminuye la respuesta inflamatoria a las infecciones y hay diseminación de las bacterias<sup>17</sup>.

La severidad de la neutropenia ha sido clasificada de acuerdo con los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. en 4 grados:

Grado 1: neutrófilos de 1,500 a 2,000 células/mm<sup>3</sup>

Grado 2: neutrófilos de 1,000 a 1,500 células/mm<sup>3</sup>

Grado 3: neutrófilos de 500 a 1,000 células/mm<sup>3</sup>

Grado 4: neutrófilos cuando hay < 500 células/mm<sup>3</sup>

La neutropenia se ve comúnmente en pacientes con cáncer debido a los efectos de la quimioterapia, la radiación y / o la enfermedad subyacente. La neutropenia grave, definida como un recuento absoluto de neutrófilos <500 células /  $\mu$  L, y la neutropenia especialmente profunda (<100 células /  $\mu$  L) colocan a los pacientes en un riesgo significativamente mayor de contraer una infección bacteriana grave<sup>18</sup>.

Los factores de riesgo para la neutropenia inducida por quimioterapia se pueden dividir en dos grandes grupos: los relacionados al paciente en los que se incluye la edad, estado nutricional, comorbilidades, episodios previos de neutropenia febril y de neutropenia inducida por quimioterapia, no recibir factores estimulantes y no recibir profilaxis antimicrobiana, entre otros; y los relacionados al esquema de quimioterapia administrado, en los que se incluyen dosis del fármaco y su potencial particular de mielotoxicidad<sup>17,19</sup>.

La fiebre a menudo puede ser el primer signo, o el único, de infección bacteriana grave en un paciente neutropénico. La fiebre en un paciente neutropénico se define típicamente como una temperatura única de > 38.3 ° C o 2 temperaturas de > 38 ° C con al menos 1 hora de diferencia en un período de 24 horas<sup>17,20</sup>.

Los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) recién diagnosticada tienen un alto riesgo de desarrollar infecciones durante el tratamiento de quimioterapia intensiva<sup>21-22</sup>.

Durante las últimas tres décadas, ha habido un cambio claro en el tipo de infecciones bacterianas que ocurren en pacientes con cáncer que tienen neutropenia febril, con organismos Grampositivos que se aíslan más comúnmente que los organismos Gram-negativos. Sin embargo, las infecciones causadas por bacterias Gram negativas están asociadas con una mayor morbilidad y siguen siendo la causa más común de mortalidad durante los períodos de mielosupresión<sup>23</sup>.

Aproximadamente el 80% de las infecciones documentadas son debidas a gérmenes de la flora endógena del paciente. Entre los posibles focos de entrada

que se deben investigar están: vía respiratoria, tracto genitourinario, piel, tracto gastrointestinal, y catéteres venosos, por lo que se debe realizar una historia clínica y examen físico minuciosos para identificar el foco de infección más probable<sup>24</sup>.

Los agentes causales de las infecciones han ido variando con los años. En la década de los 1970, la mayoría de las infecciones eran debidas, predominantemente, a bacilos gramnegativos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* y *Escherichia coli*) y, en menor medida, a cocos grampositivos (*Staphylococcus aureus* y especies de estreptococos). Sin embargo, en los años 1980 se observó una progresiva inversión de estos gérmenes, pasando a ser los cocos grampositivos la causa predominante de los episodios infecciosos, y apareciendo como agentes causales gérmenes hasta entonces considerados como no infecciosos (*Staphylococcus epidermidis*, especies de *Corynebacterium*). Este cambio en los patrones de infección se ha correlacionado con el incremento en la utilización de catéteres venosos permanentes, con la mucositis asociada a quimioterapia o a infecciones víricas, con la antibioticoterapia empírica con acción anti-*Pseudomonas* y con la utilización de tratamiento profiláctico antimicrobiano.

La mortalidad asociada a neutropenia febril en pediatría se sitúa alrededor de 2-3% si los pacientes reciben tratamiento antimicrobiano <sup>25</sup>, mientras que se ha reportado mortalidad de hasta 50% en pacientes que no recibieron antibioticoterapia durante las primeras 48 h de iniciado el cuadro<sup>26</sup>.

### **Profilaxis antimicrobiana en Leucemia Linfoblástica Aguda**

La neutropenia febril se puede prevenir mediante un régimen profiláctico. La profilaxis iniciada al comienzo del primer ciclo de quimioterapia o en paralelo con la neutropenia documentada o anticipada se denomina profilaxis primaria, mientras que la profilaxis administrada a pacientes que ya habían experimentado episodios de Neutropenia Febril en un momento anterior con ciclo de quimioterapia se conoce como profilaxis secundaria.

En la profilaxis efectiva, se utilizan factores estimulantes de colonias y/o antibióticos, que disminuyen significativamente la mortalidad relacionada con la infección y complicaciones infecciosas<sup>27</sup>.

Se ha intentado minimizar el riesgo de infección en los períodos de neutropenia mediante la administración de antibióticos orales que provocarán una descontaminación selectiva de la flora intestinal, esto es, una supresión de la flora aerobia manteniendo la anaerobia, la cual se considera que sería capaz de evitar una colonización por gérmenes anaerobios y hongos potencialmente patógenos.

La profilaxis antimicrobiana se ha recomendado en pacientes con una duración esperada de neutropenia (cuenta absoluta de neutrófilos < 500) por más de 7 días. Se sugiere utilizar levofloxacino porque tiene el mismo espectro de cobertura que ciprofloxacino y ofloxacino contra patógenos gramnegativos, además de cierta actividad contra microorganismos grampositivos, incluido el estreptococo.

El uso de levofloxacino en pacientes con riesgo de neutropenia mayor a 7 días se ha asociado con reducción en infecciones bacterianas clínicamente significativas. En pacientes en quienes la duración de la neutropenia esperada es menor de 7 días, no se recomienda la administración de estos medicamentos <sup>28</sup>.

El uso de antibióticos profilácticos en pacientes adultos con neutropenia secundaria para el tratamiento del cáncer está respaldado por metaanálisis de ensayos aleatorios que demuestran un menor riesgo de infecciones confirmadas por hemocultivos y muerte <sup>29</sup>, sin embargo, los datos que describen los antibióticos profilácticos en niños con cáncer se limitan a pequeños estudios observacionales de un solo grupo <sup>30-34</sup>.

Se realizó un estudio en Canadá, por Sarah Alexander y colaboradores, que incluyó un total de 624 pacientes, 200 con Leucemia Aguda, entre 6 y 15 años, donde concluyeron que entre los niños con leucemia aguda que reciben quimioterapia intensiva, la recepción de profilaxis con levofloxacina en comparación con ninguna profilaxis dio como resultado una reducción significativa del 43.4% al 21.9% de la bacteriemia<sup>35</sup>.

En la población pediátrica con Leucemia Linfoblástica Aguda, la profilaxis antibacteriana primaria es controvertida, porque los datos que respaldan su eficacia y seguridad son escasos y muestras pequeñas<sup>34</sup>.

Hay 2 estudios publicados de profilaxis antibacteriana con fluoroquinolonas para la Leucemia Linfoblástica Aguda pediátrica. Un análisis retrospectivo no ajustado, de Arabia Saudita, informó una reducción del 22% al 9% de la infección del torrente sanguíneo y otras infecciones con profilaxis con ciprofloxacino durante la intensificación tardía<sup>30</sup> Sin embargo, un ensayo controlado aleatorio de la profilaxis con ciprofloxacino durante la terapia de inducción en Indonesia encontró un marcado aumento en el riesgo de fiebre (del 32.8% al 50%), infección en el torrente sanguíneo (38.5% al 50%) y muerte (5.8% al 18.9%)<sup>36</sup>.

### **Uso y Seguridad de Levofloxacino en Pediatría**

Levofloxacino es un agente antimicrobiano que pertenece al grupo de las fluoroquinolonas de tercera generación, los cuales son antibióticos bactericidas que inhiben directamente la síntesis de ADN bacteriano. Todas las fluoroquinolonas se unen a complejos de ADN con cada una de las dos enzimas que son esenciales para la replicación bacteriana, la ADN girasa y la ADN topoisomerasa IV, y esta unión genera la escisión del ADN, que da como resultado el cese de la replicación del ADN, el daño del ADN y, en última instancia, la muerte celular<sup>37</sup>.

El uso de fluoroquinolonas se ha incrementado dramáticamente en los últimos años en niños. La Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) autorizó dos fluoroquinolonas que son ciprofloxacino (2004) y levofloxacino (2008), para indicaciones pediátricas que incluyen ántrax por inhalación, infecciones complicadas del tracto urinario y pielonefritis<sup>38-39</sup>. Actualmente se dispone de numerosos datos de seguridad y eficacia sobre el uso de Fluoroquinolonas en población pediátrica, en particular con respecto al tratamiento de infecciones complicadas del tracto urinario, fiebre tifoidea, neumonía, otitis externa aguda, otitis media aguda, meningoencefalitis, sepsis en niños neutropénicos y tuberculosis multirresistente<sup>40-45</sup>.

Entre los efectos adversos de Levofloxacino reportados en niños se describen más comúnmente los gastrointestinales, que incluyen náuseas, vómito, diarrea y dolor abdominal, manifestaciones musculoesqueléticas como artralgias, artritis y tendinopatías, especialmente en articulaciones que soportan peso, además de otros menos frecuentes como prolongación del intervalo QT, hepatotoxicidad, efectos sobre el SNC y toxicidad renal <sup>39</sup>. Los datos de ensayos clínicos disponibles sugieren que los eventos musculoesqueléticos adversos suelen ser leves y no a largo plazo. En un estudio de cohorte retrospectivo que evaluó 2233 niños, los informes de toxicidad musculoesquelética fueron más altos entre los niños que recibieron levofloxacino en comparación con un antibiótico sin fluoroquinolona (3,4 frente a 1,8 por ciento) durante un período de un año. La artralgia fue el evento adverso musculoesquelético más común<sup>46-47</sup>

Existen pocas publicaciones sobre el uso de profilaxis antimicrobiana con levofloxacino en niños, sin embargo, recientemente se publicó una Guía para la administración de profilaxis antimicrobiana en pacientes pediátricos con cáncer y trasplante de células madre hematopoyéticas publicada por la Universidad de Oxford y avalada por Infectious Diseases Society of America (IDSA), donde en caso de usarse profilaxis antimicrobiana se recomienda el uso de Levofloxacino<sup>48</sup>.

Considerando el mayor uso de Fluoroquinolonas en niños, es posible que haya un aumento en la incidencia de infecciones por gérmenes resistentes, como ocurrió en adultos. Para limitar la difusión de resistencias, un uso juicioso y apropiado de esta clase de medicamentos es recomendado <sup>49</sup>.

## **2.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las infecciones siguen siendo la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad graves relacionadas con el tratamiento en niños y adolescentes con Leucemia Linfoblástica Aguda sobre todo en la fase de inducción a la remisión<sup>8</sup>.

El Hospital Materno Infantil, ISSEMyM es un centro de referencia institucional de pacientes pediátricos con cáncer, donde la mortalidad por Leucemia Linfoblástica Aguda es del 18%, siendo muerte temprana en el 10.9% de los pacientes, por lo que se necesitan estrategias, para mejorar la sobrevida de estos pacientes<sup>16</sup>.

Las infecciones más graves ocurren durante la fase de inducción a la remisión con alto riesgo de choque séptico y muerte, se han realizado algunos estudios en población pediátrica con leucemia, evaluando la profilaxis antibacteriana primaria, con resultados controvertidos, porque los datos que respaldan su eficacia y seguridad son escasos sobre todo en países en vías de desarrollo como el nuestro donde las infecciones continúan siendo una causa muy importante de mortalidad en la infancia.

En la literatura se encuentra descrita la profilaxis con Levofloxacino a dosis diaria de 10 mg/kg/día, sin embargo, en este estudio se decide la administración de Levofloxacino a 10 mg/kg/día tres veces a la semana, para disminuir el riesgo de resistencia antimicrobiana y reducir la toxicidad musculoesquelética, ya que se ha demostrado una asociación dependiente de dosis<sup>35,45,49</sup>.

Por lo cual el siguiente proyecto pretende dar respuesta a la siguiente:

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la efectividad de la profilaxis antimicrobiana con Levofloxacino en el paciente pediátrico con Leucemia Linfoblástica Aguda y neutropenia inducida por quimioterapia en fase de inducción a la remisión en el Hospital Materno Infantil ISSEMyM del año 2018 - 2020?

### **3.-JUSTIFICACIONES**

#### **Científico-Académicas**

Conocer la eficacia de la profilaxis antimicrobiana con levofloxacino en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda y Neutropenia inducida por quimioterapia en fase de inducción a la remisión en el Hospital Materno Infantil ISSEMyM, en el periodo del 2018-2020, para poder establecerlo como parte esencial del protocolo de tratamiento multidisciplinario durante esta etapa, y así poder mejorar la sobrevida de los pacientes y reducir la morbimortalidad asociada a infección.

#### **Administrativas-Políticas**

El conocer la eficacia de la profilaxis antimicrobiana con Levofloxacino en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda y Neutropenia inducida por quimioterapia en fase de inducción a la remisión en el Hospital Materno Infantil ISSEMyM, permitirá institucionalización de esta práctica que podría incidir en disminución de la morbimortalidad, de los costos de hospitalización, uso de otros antimicrobianos y mejorar la calidad de vida de los derechohabientes.

### **4.-HIPOTESIS**

La profilaxis antimicrobiana con Levofloxacino en el paciente con reciente diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda y Neutropenia en fase de Inducción a la Remisión disminuye la morbimortalidad asociada a infección del 90% al 60%.

## 5.-OBJETIVOS

- **General**

Valorar la eficacia de la profilaxis antimicrobiana con Levofloxacino en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda de reciente diagnóstico y neutropenia inducida por quimioterapia en fase de inducción a la remisión en el Hospital Materno Infantil ISSEMyM.

- **Específicos:**

1. Determinar la presencia de eventos de bacteriemia, neutropenia febril, sepsis y muerte en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda en el Hospital Materno Infantil ISSEMyM durante la fase de inducción a la remisión en pacientes con y sin profilaxis antimicrobiana.
2. Determinar los días de estancia intrahospitalaria totales y relacionados a infección.
3. Identificar la exposición a otros antimicrobianos durante la etapa de inducción a la remisión.
4. Identificar y documentar los efectos adversos de la profilaxis con Levofloxacino, como son: náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal, además de manifestaciones musculoesqueléticas como artralgias, artritis y tendinopatías.
5. Identificar los microorganismos más frecuentemente aislados y el lugar de aislamiento.
6. Identificar factores de riesgo relacionados al paciente como edad, género, comorbilidades que influyen en el pronóstico del paciente durante esta etapa de tratamiento.

## 6.-METODOLOGÍA

**Tipo de estudio:**

**CASOS Y CONTROLES CON COHORTE HISTORICA**

**Operacionalización de las variables:**

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de medición</b>
<b>Edad al momento del diagnóstico</b>	Años de vida cronológica de una persona	Años cumplidos al momento del diagnóstico	Cuantitativa	De razón
<b>Género</b>	Conjunto de características biológicas que distinguen a los seres humanos en femenino o masculino	Femenino/ Masculino	Cualitativa dicotómica	Nominal
<b>Peso</b>	Medida antropométrica que mide la masa corporal total de un individuo.	Peso en kilogramos al momento del diagnóstico	Cuantitativa	De razón
<b>Fecha de Diagnóstico</b>	Tiempo determinado en el que se diagnostica la Leucemia Linfoblástica Aguda.	Tiempo determinado por día/mes/año	Cualitativa	Nominal

<b>Profilaxis antimicrobiana</b>	Utilización de antibióticos en ausencia de infección para prevenir el desarrollo de la misma.	Si No	Cualitativa	Nominal
<b>Neutropenia Grave</b>	Recuento absoluto de neutrófilos <500 células / $\mu$ L	Número de neutrófilos totales al inicio de la profilaxis.	cuantitativa	De razón
<b>Hospitalización relacionada a Infección</b>	Proceso por el cual ingresan gérmenes a una parte susceptible del cuerpo y se multiplican, provocando una enfermedad. Diagnosticada por clínica y/o estudios de laboratorio.	Si No	Cualitativa	Nominal
<b>Diagnósticos relacionados a infección</b>	Infección diagnosticada por el médico tratante para la cual no se pudo demostrar una causa	Sin infección Neutropenia Febril Choque séptico con foco Choque séptico sin foco	Cualitativa	Nominal

	microbiana específica	Neumonía Otras		
<b>Tratamiento antibiótico utilizado</b>	Sustancia química que destruye bacterias.	Ceftazidima Cefepime Amikacina Meropenem Vancomicina Otros	Cualitativa	Nominal
<b>Patógeno Identificado</b>	Agente infeccioso que provoca enfermedad al huésped.	Si No	Cualitativa	Nominal
<b>Número de ingresos hospitalarios</b>	Eventos de hospitalización relacionados a infección	Número total de eventos relacionados a infección	Cuantitativa	Continuas
<b>Días de estancia intrahospitalaria relacionada a infección</b>	Periodo de tiempo en nosocomio por proceso infeccioso	Intervalo en días entre la fecha de ingreso (s) y egreso (s) durante la inducción por proceso infeccioso	Cuantitativa	Continúa
<b>Días de estancia intrahospitalaria totales durante la fase de</b>	Periodo de tiempo en nosocomio durante la fase	Intervalo en días totales durante la fase de inducción a la remisión	Cuantitativa	Continúa

<b>inducción a la remisión</b>	de inducción a la remisión			
<b>Comorbilidades</b>	Presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario.	Por ejemplo: Síndrome de down, cardiopatía congénita, Desnutrición, Obesidad, entre otros.  Presentes/Ausentes	Cualitativa	Nominal
<b>Protocolo de Quimioterapia</b>	Método por el cual se realiza el tratamiento de la Leucemia	St Jude XV St Jude XIII	Cualitativa Dicotómica	Nominal
<b>Fecha de Inicio de quimioterapia (Inducción a la Remisión)</b>	Tiempo determinado en el que se inicia el tratamiento con quimioterapia en la fase de inducción a la remisión.	Tiempo determinado por día/mes/año	Cualitativa	Nominal
<b>Defunción</b>	Fallecimiento del paciente	Sí / no	Cualitativa Dicotómica	Nominal
<b>Reacción Adversa</b>	Respuesta nociva o no deseada que se produce tras la	Diarrea, Vómito, Aumento de enzimas	Cualitativa	Nominal

	administración de un fármaco	hepáticas (ALT, AST, FA, GGT),  Toxicidad musculo esquelética		
<b>Complicaciones</b>	Problema médico que se presenta durante el curso de una enfermedad o después de un procedimiento o tratamiento.	Derrame pleural, dislipidemia, enfermedad renal aguda, choque	Cualitativa	Nominal

**Universo:**

Todos los pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda diagnosticados en el periodo 2018-2020, que recibieron o no profilaxis antimicrobiana con Levofloxacino en el Hospital Materno Infantil ISSEMyM, los pacientes que no recibieron profilaxis se evaluarán mediante revisión de expediente.

**Tamaño de Muestra:**

Se diseñó una prueba piloto, en la cual se incluyeron 30 pacientes (15 pacientes por grupo) que, para normalidad de la muestra, se parearon por edad, sexo y peso, considerando una pérdida del 20% al 30%, teniendo una muestra final de 22 pacientes.

A partir de la intervención con profilaxis con Levofloxacino, se diagnosticaron 28 pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda, los cuales se analizaron y 17 pacientes no cumplían con los criterios de selección; 10 presentaron proceso infeccioso desde su ingreso, 2 pacientes iniciaron tratamiento con quimioterapia previo a su seguimiento en este hospital, 2 pacientes fueron diagnosticados en esta unidad y fueron trasladados a otro hospital para su tratamiento y seguimiento y 3 no tuvieron buen apego al tratamiento profiláctico, motivo por el cual no se pudieron incluir en este protocolo, siendo evaluables 11 pacientes, los cuales se parearon con la cohorte histórica por edad, sexo y peso para normalidad de la muestra.

### **Criterios de Selección**

**Casos:** Se incluyó a pacientes de reciente diagnóstico con Leucemia Linfoblástica Aguda, que se encontraban en fase de inducción a la remisión y que recibieron profilaxis antimicrobiana con Levofloxacino.

### **Criterios de Inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda confirmada.
- Pacientes que estuvieron en tratamiento con quimioterapia en fase de Inducción a la Remisión.
- Pacientes menores de 17 años.
- Pacientes con seguimiento completo en la institución.
- Pacientes sin datos de infección previo al inicio de tratamiento profiláctico.
- Pacientes con Neutrófilos totales previos al inicio de la profilaxis menor o igual a 500/ uL.
- Pacientes que aceptaron participar en este estudio y su padre o tutor consintieron la administración de la profilaxis antimicrobiana mediante la firma del consentimiento informado y asentimiento.

**Criterios de Exclusión:**

- Pacientes con alergia a quinolonas.
- Pacientes con datos clínicos y/o laboratoriales de infección previo al inicio de profilaxis.
- Pacientes con fiebre antes de la profilaxis.

**Criterios de Eliminación:**

- Pacientes que no cumplieron con el esquema de tratamiento durante los días indicados.
- Pacientes que presentaron algún efecto adverso al medicamento.
- Pacientes con prolongación conocida del intervalo QT, neuropatía periférica ó trastornos conocidos que predispongan crisis convulsivas y tasa de filtrado glomerular menor a 50 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.
- Pacientes que se retiraron del estudio.

**Controles:** Se incluyeron a pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, que se encontraron en fase de inducción a la remisión y que no recibieron profilaxis antimicrobiana, evaluados mediante revisión de expediente, pareados por sexo, edad y peso con los casos.

**Criterios de Inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda confirmada, que estuvieron en tratamiento con quimioterapia en fase de Inducción a la Remisión y que no recibieron profilaxis antimicrobiana, evaluados mediante expediente.

**Instrumento de investigación:**

- Se utilizó una hoja de recolección de datos específicamente diseñada para ello que se muestra en el Anexo 1.

## **Desarrollo del proyecto:**

Previa autorización de los Comités de Investigación y Ética en Investigación del Hospital Materno Infantil ISSEMyM, se solicitó un listado de pacientes al servicio de oncología con diagnóstico reciente de Leucemia Linfoblástica Aguda, se revisaron los expedientes y los pacientes que cumplan con criterios de inclusión fueron invitados de forma verbal donde se les explicó en forma clara y detallada la naturaleza del estudio de investigación y posteriormente cuando aceptaron a participar en la realización de este, se procedió a firmar el consentimiento informado, una vez obtenida la autorización y firma del consentimiento informado por parte del familiar responsable del paciente, se procedió a confirmar de forma clínica y por estudios de laboratorios la ausencia de infección. Los pacientes que presentaron los criterios de inclusión en los cuales se descartaron infecciones se administró profilaxis antimicrobiana con Levofloxacino a dosis de 10 mg/kg/día (Dosis máxima 750 mg) tres veces a la semana, vía oral, por la mañana, se recabaron las variables a estudiar en una hoja de recolección de datos diseñada para ello, que se muestra en el Anexo 1, y se dio seguimiento por dos meses a partir de la primera dosis del medicamento, por los posibles efectos adversos y fueron comparado con controles históricos pareados por sexo, edad y peso, la información obtenida se analizó estadísticamente mediante el software SPSS (MARCA REGISTRADA) FOR IBM INTERNACIONAL. VERSION 21. Se elaboraron los resultados con tablas y gráficas correspondientes. Se redactó la discusión y conclusiones pertinentes.

**Límite de espacio:** Archivo del Hospital Materno Infantil ISSEMyM

**Límite de tiempo:** 2020.

**Cronograma de actividades:**

	2020					2021		
Actividad	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mzo
realización del protocolo	X	X						
autorización del protocolo			X	X				
recolección de datos					X	X		
análisis de resultados							X	
presentación de trabajo final								X

## DISEÑO ESTADÍSTICO

- Estadística descriptiva:

-Variables cuantitativas: media y desviación estándar.

-Variables cualitativas: porcentajes y frecuencias.

- Estadística inferencial:

-Se utilizó chi cuadrada y T de student.

## **7.-CONSIDERACIONES O IMPLICACIONES ÉTICAS**

Este estudio planea establecer la eficacia de la profilaxis antimicrobiana con Levofloxacino en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda y Neutropenia inducida por quimioterapia en fase de inducción a la remisión en el Hospital Materno Infantil ISSEMyM. Los padres fueron previamente informados de manera clara y detallada los posibles efectos adversos de este medicamento y se les invitó a participar, posteriormente se les solicitó la autorización del inicio del tratamiento mediante consentimiento informado (Anexo 2) y se aclaró que el medicamento sería suspendido de forma inmediata en caso de presentarse algún efecto adverso.

Se realizó el presente estudio en base a las normas internacionales como son:

1) La declaración de Helsinki

y pautas del consejo de organizaciones internacionales de la ciencias médicas y pautas para la buena práctica clínica y nacionales dentro de las cuales se encuentra:

- 1) El artículo cuarto de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos.
- 2) Ley general de Salud, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica.
- 3) Reglamento de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).
- 4) Norma Oficial Mexicana del Expediente Clínico (004).
- 5) Norma Oficial Mexicana del Expediente Electrónico (024).
- 6) Comité de Ética y Ética en Investigación del Hospital Materno Infantil.

## **8.-ORGANIZACIÓN**

Tesista: MC Karen Guadalupe González Molina

Director de tesis: M. en I.C. Dra. Norma Araceli López Facundo

Asesor metodológico: M. en I.C. Dra. Norma Araceli López Facundo

Colaboradores: Especialidad en Infectología Dr. Misael Pérez Melgoza

Presupuesto y Financiamiento: Se utilizó profilaxis antimicrobiana con Levofloxacino, medicamento que se encuentra dentro de cuadro básico del Instituto.

Resto de gastos a cargo del tesista.

## 9.- RESULTADOS

Durante el periodo de estudio en el Hospital Materno Infantil ISSEMyM se registraron 70 pacientes con reciente diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, y a partir de la intervención con profilaxis se registraron 28 pacientes, sin embargo, se excluyeron 17 pacientes; 10 presentaron proceso infeccioso desde su ingreso, 2 pacientes iniciaron tratamiento con quimioterapia previo a su seguimiento en este hospital, 2 pacientes fueron diagnosticados en esta unidad y fueron trasladados a otro hospital para su tratamiento y seguimiento y 3 no tuvieron buen apego al tratamiento profiláctico, motivo por el cual no se pudieron incluir en este protocolo.

En este estudio fueron evaluables 22 pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, todos clasificados como alto riesgo, que recibieron tratamiento con quimioterapia en fase de inducción a la remisión, de los cuales 11 recibieron profilaxis con levofloxacino y fueron comparados con una cohorte histórica de 11 pacientes que no recibieron dicha profilaxis, las características generales de los pacientes se observan en la tabla 1.

La edad de los pacientes se encontró entre 2 años - 17 años, media de 9.36 años y una desviación estándar de 5.18, con relación al género observamos 18 pacientes masculinos y 4 pacientes femeninos, con una relación de 4.5:1 (masculino/femenino), el peso se encontró entre 11-73 kg, con una media de 36.59 kg y una desviación estándar de 21.3.

Entre las enfermedades asociadas de los pacientes se encontró desnutrición en 2 pacientes, obesidad en 1 paciente, síndrome de Down en 2 pacientes, migraña en 1 paciente y 16 pacientes no tenían comorbilidad.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las características generales de ambos grupos, a excepción del protocolo de tratamiento, 5 pacientes de los controles fueron incluidos en el protocolo St. Jude XIII, que difiere del protocolo St. Jude XV en las semanas 4,5,6 en la etapa de inducción a la remisión; el protocolo XIII incluye citarabina 300 mgm2día más etopósido 300 mgm2día en las semanas 5,6,7 y el protocolo XV incluye

ciclofosfamida 1 gr/día, en el día 1 y citarabina 100 mgm<sup>2</sup>, del día 2 al 11 a partir de la 4ª semana siendo este un esquema más intenso en comparación al protocolo XIII en esta etapa.

Todos los pacientes presentaron neutropenia, algo esperado en la fase de inducción a la remisión, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en el recuento total de neutrófilos, encontrándose un mínimo de 0 y un máximo de 520, con un promedio de 194 y una desviación estándar de 176.

Tabla 1. Características generales de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en fase de Inducción a la Remisión con y sin profilaxis con levofloxacino tratados en el Hospital Materno Infantil ISSEMyM.

VARIABLE	CON PROFILAXIS	SIN PROFILAXIS	TOTAL	P.
<b>EDAD (AÑOS)</b>	2-16 ( $\bar{x}$ : 9.36, DE: 5)	2-17 ( $\bar{x}$ : 9.36, DE: 5.5)	2-17 ( $\bar{x}$ : 9.36, DE: 5)	1.000
<b>GENERO</b>	MASCULINO: 9 (50%) FEMENINO: 2 (50%)	MASCULINO: 9 (50%) FEMENINO: 2 (50%)	18 4	0.707
<b>PROTOCOLO DE QUIMIOTERAPIA</b>	ST JUDE XIII: 0 ST JUDE XV: 11 (64%)	ST JUDE XIII: 5 (100%) ST JUDE XV: 6 (35%)	5 17	0.018*
<b>PESO (KILOS)</b>	11-73 ( $\bar{x}$ : 37.68, DE: 22.6)	12-73 ( $\bar{x}$ : 35.5, DE: 20.9)	11-73 ( $\bar{x}$ : 36.59, DE: 21)	0.817
<b>COMORBILIDADES</b>	0-NINGUNA: 7 (43.8%) 1-DESNUTRICION: 1 (50%) 2- OBESIDAD: 1 (100%) 3-SX DE DOWN: 1 (50%) 4-MIGRAÑA: 1 (100%)	0-NINGUNA: 9 (56.3) 1-DESNUTRICION: 1 (50%) 2- OBESIDAD: 0 3-SX DE DOWN: 1 (50%) 4-MIGRAÑA: 0	16 2 1 2 1	
<b>NEUTROFILOS TOTALES</b>	10-460 ( $\bar{x}$ : 229, DE: 145)	0-520 ( $\bar{x}$ : 160, DE: 203)	0-520 ( $\bar{x}$ : 194, DE: 176)	0.370

\*p <0.05

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Se administró tratamiento profiláctico en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de reciente diagnóstico, que iniciaban quimioterapia en fase de inducción a la remisión con levofloxacino en 11 pacientes, a 10 mg/kg/día, tres veces a la semana, para disminuir el riesgo de resistencia bacteriana, posteriormente fueron pareados estos pacientes por edad, género y peso con controles históricos que no recibieron

dicha profilaxis. No se reportaron efectos adversos durante la inducción a la remisión asociada al antibiótico como lo son los síntomas gastrointestinales, manifestaciones musculoesqueléticas como artralgias, artritis y tendinopatías y otras menos frecuentes como prolongación del intervalo QT, hepatotoxicidad, efectos sobre el SNC y toxicidad renal.

Al evaluar el efecto de la profilaxis en esta etapa de tratamiento observamos que 3/11 pacientes que recibieron profilaxis (27.3 %) presentaron algún tipo de infección vs 8/11 que no la recibieron (72.7%). Siendo estadísticamente significativa esta diferencia (p. 0.043). En los 3 pacientes que presentaron infección; se documentó neutropenia febril sin patógeno identificado en 2 pacientes y se aisló *Escherichia coli* en hemocultivo central en un paciente. Los procesos infecciosos se presentaron entre la semana 1 y 3 de tratamiento con quimioterapia. En cuanto a la severidad de la infección observamos que no se presentó choque séptico ni defunciones en ningún paciente que recibió profilaxis y su estancia intrahospitalaria asociada a infección tuvo una media de 2.6 días vs 5.7 días de los que no recibieron profilaxis, esta diferencia es clínica, pero no estadísticamente significativa (Tabla 2).

Al comparar estos resultados con la cohorte histórica que no recibió profilaxis observamos que de los 8 pacientes con infección se encontró la neutropenia febril como el diagnóstico más frecuente en 4 pacientes, choque séptico sin un foco identificado en 2 pacientes, se aisló *Pseudomonas aeruginosa* en 1 paciente en el hemocultivo central y 1 paciente presentó neumonía asociada a cuidados de la salud. En dos pacientes se presentaron dos eventos infecciosos durante el periodo de inducción a la remisión. En este grupo de pacientes se presentó el proceso infeccioso entre la semana 1 y 3 de tratamiento con quimioterapia.

La presencia de infección incremento la estancia hospitalaria total durante la inducción a la remisión en los dos grupos observados sin diferencias estadísticamente significativas en el número de días, con un promedio de 22.55 días en pacientes que recibieron profilaxis vs 19.27 días en pacientes que no recibieron profilaxis.

Los días de estancia intrahospitalaria máximas en el grupo que recibió profilaxis fue de 40 y 41 días y se reportó en una paciente con síndrome de Down y un preescolar, cuya estancia se prolongó debido a plaquetopenia y neutropenia persistente y profunda y no al proceso infeccioso como tal.

Se reportaron 2 defunciones en el grupo de pacientes que no recibieron profilaxis vs 0 del grupo que recibió profilaxis. La causa de defunción fue choque séptico en ambos casos; en uno de los pacientes se aisló *Pseudomonas aeruginosa* en hemocultivo central, el cual corresponde a una paciente de 4 años, con síndrome de Down, desnutrición, postoperada de cardiopatía congénita y en tratamiento con inotrópico desde el año de edad. No se aisló germen en el otro paciente que falleció, ni se documentó foco clínico evidente.

Tabla 2. Morbilidad relacionada a infección en los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en fase de Inducción a la Remisión con y sin profilaxis con levofloxacino tratados en el Hospital Materno Infantil ISSEMyM.

VARIABLE	CON PROFILAXIS	SIN PROFILAXIS	P.
<b>HOSPITALIZACIÓN RELACIONADA A INFECCION</b>	NO: 8 (72.7%) SI: 3 (27.3%)	NO: 3 (27.3%) SI: 8 (72.7%)	0.043*
<b>DIAS DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA RELACIONADA A INFECCION</b>	0-14 ( $\bar{x}$ : 2.64, DE: 4.8)	0-14 ( $\bar{x}$ : 5.45, DE:4.3)	0.167
<b>DIAS DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA TOTALES</b>	9-41 ( $\bar{x}$ : 22.55, DE: 10.9)	7-32 ( $\bar{x}$ : 19.27, DE: 8.1)	0.437
<b>DIAGNOSTICOS RELACIONADOS A INFECCIÓN</b>	-SIN INFECCION: 8 (72.7%) -NEUTROPENIA FEBRIL: 3 (43%) -CHOQUE SEPTICO CON FOCO: 0 -CHOQUE SEPTICO SIN FOCO: 0 -NAC: 0	-SIN INFECCION: 3 (27.3%) -NEUTROPENIA FEBRIL: 4 (57%) -CHOQUE SEPTICO CON FOCO: 2 (100%) -CHOQUE SEPTICO SIN FOCO: 1 (100%) -NAC: 1 (100%)	
<b>DEFUNCIÓN</b>	NO: 11 (55%) SI: 0	NO: 9 (45%) SI: 2 (100%)	0.214
<b>CAUSA DE DEFUNCIÓN</b>	NINGUNA	CHOQUE SEPTICO:2 (100%)	0.238

\*p<0.05

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Con respecto al uso de antibióticos, no se documentó resistencia múltiple en el paciente con germen aislado con *Escherichia coli* que recibió tratamiento profiláctico. Con relación al esquema antimicrobiano que se utilizó en pacientes que presentaron infección en el grupo que recibió profilaxis, se observó que no ameritaron antibióticos más allá de la guía de tratamiento de nuestro hospital, 2 pacientes solamente recibieron cefepime y amikacina y a un paciente se le administró vancomicina y metronidazol.

En los pacientes sin profilaxis, se documentó el uso de una gran cantidad de antibióticos de amplio espectro y antifúngicos, entre los que se incluyen cefepime, amikacina, meropenem, vancomicina, cefotaxima, metronidazol y dicloxacilina, así como fluconazol y caspofungina (Tabla 3).

Es importante mencionar que no se observaron en ningún paciente reacciones adversas relacionadas al uso de Levofloxacino durante la etapa de administración de este medicamento.

Tabla 3. Uso de antibióticos y cultivos en los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en fase de Inducción a la Remisión con y sin profilaxis con levofloxacino tratados en el Hospital Materno Infantil ISSEMyM.

VARIABLE	CON PROFILAXIS	SIN PROFILAXIS
<b>ESQUEMA ANTIMICROBIANO</b>	-CEFEPIME, AMIKACINA: 1 (50%)  -CEFTRIAXONA, METRONIDAZOL: 1 (100%)  -MEROPENEM, VANCOMICINA, METRONIDAZOL: 1(100%)	-CEFEPIME, AMIKACINA: 1 (50%) -CEFEPIME, AMIKACINA, MEROPENEM, VANCOMICINA, FLUCONAZOL, CASPOFUNGINA: 1 (100%) -CEFOTAXIMA, AMIKACINA: 1 (100%) -CEFOTAXIMA, AMIKACINA, METRONIDAZOL:1 (100%) -CEFOTAXIMA, DICLOXACILINA: 1 (100%) -CEFTRIAXONA, AMIKACINA:1 (100%) -MEROPENEM, VANCOMICINA, CASPOFUNGINA: 1 (100%) -MEROPENEM, VANCOMICINA, METRONIDAZOL, CEFOTAXIMA, AMIKACINA DICLOXACILINA: 1 (100%)
<b>CULTIVO CON PATOGENO AISLADO</b>	SI: 1 (E. COLI)	SI: 1 (P. AERUGINOSA)

Fuente: Hoja de recolección de datos.

## 10.- DISCUSIÓN

El Hospital Materno Infantil ISSEMyM, es un centro de referencia institucional, en el cual a partir de la intervención con profilaxis se registraron 28 pacientes con reciente diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y todos se clasificaron en el grupo de alto riesgo, relacionado con una referencia muy tardía, además de que se documentó proceso infeccioso previo al inicio de quimioterapia en 10 pacientes, lo que retrasa el tratamiento y aumenta el riesgo de resistencia a quimioterapia, fueron evaluables 11 pacientes que recibieron profilaxis, los cuales se parearon con una cohorte histórica por edad, sexo y peso, quedando una muestra final de 22 pacientes.

Las infecciones son mucho más graves en pacientes que se encuentran en inducción a la remisión, debido a que el paciente se encuentra más vulnerable, con un sistema inmune ineficaz, por lo que se requiere una adecuada prevención de los procesos infecciosos, ya que es una etapa clave para la respuesta al tratamiento y pronóstico de estos pacientes <sup>(20,33)</sup>.

En cuanto a las características generales de nuestros pacientes se encontró que las edades más frecuentes fueron entre 12-16 años, lo que difiere de otros estudios, donde se reporta que es más frecuente entre los 2-5 años, esta diferencia tal vez relacionada al tamaño de la muestra, en cuanto al sexo se reportó ser más frecuente en el sexo masculino, lo que se correlaciona con lo reportado con otros autores <sup>(1-4)</sup>.

Con el tiempo, los progresos terapéuticos durante más de 50 años, han llevado a grandes avances en cuanto al éxito del tratamiento de la LLA, dejando de ser una condición fatal para constituirse en una enfermedad con una tasa de curación aproximadamente del 85% en países desarrollados, por lo que actualmente se utiliza el protocolo St. Jude XV, el cual es más intenso que el protocolo St. Jude XIII, que difieren en las semanas 4, 5 y 6, de la fase de inducción a la remisión, la profilaxis antimicrobiana no mejora la leucemia, sino que puede ayudar como una terapia de sostén para prevenir procesos infecciosos, así como disminuir el retardo en el tratamiento en la fase de inducción y disminuir el riesgo de muerte, con una

mortalidad temprana reportada en países desarrollados menor al 5% vs 12% reportada en este hospital<sup>(16)</sup>.

Existe controversia en el uso y utilidad de la profilaxis con Levofloxacino, y actualmente esta práctica, no se encuentra estandarizada, sin embargo, la mortalidad temprana de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en nuestro medio es muy elevada debido a que la mayoría de los pacientes se encuentran con infección documentada y requieren tratamientos más tóxicos, que ponen en peligro la vida, por tal motivo se requieren estrategias como lo es el uso de profilaxis antimicrobiana, con todos sus riesgos y beneficios. En la literatura, la dosis reportada de levofloxacino es de 10 mg/kg/día cada 24 hrs<sup>(35,45)</sup>, nosotros la utilizamos tres veces por semana, con la finalidad de disminuir la resistencia bacteriana.

En nuestro estudio el efecto más importante observado fue la disminución significativa del número de pacientes infectados y la mortalidad. Lo cual se correlaciona con lo reportado por Sulis y colaboradores en "Effectiveness of antibacterial prophylaxis during induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia" <sup>(28)</sup>. Por otro lado, la severidad de las infecciones fue menor, ya que ningún paciente presentó datos de choque ni requirió intervenciones críticas comparado con la cohorte de pacientes sin profilaxis que presentaron infecciones severas, manejo en terapia intensiva, estancia intrahospitalaria prolongada, mayor uso de antimicrobianos y mayor riesgo de muerte.

El tamaño de nuestra muestra es muy limitado y pudiéramos tener un sesgo dado que en muchos pacientes no fue posible asegurar el apego al tratamiento, ya que no contamos con niveles séricos u otra forma de asegurar la continuidad del tratamiento en su domicilio.

## **11.- CONCLUSIÓN**

En cuanto a los hallazgos encontrados en nuestro estudio, se sugiere que la administración de profilaxis antimicrobiana con Levofloxacino puede ser útil en la reducción de la frecuencia y la severidad de las infecciones, así como la disminución de la mortalidad durante la fase de inducción a la remisión. El esquema terapéutico empelado parece ser seguro dado que observamos mayores beneficios que riesgos, sin embargo, el tamaño de nuestra muestra es muy limitado y se deben realizar estudios con mayor número de pacientes para confirmar estos hallazgos.

Nosotros consideramos que se requiere continuar esta línea de investigación, para que permita incluir a la profilaxis como parte del tratamiento de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de reciente diagnóstico en el Hospital Materno Infantil ISSEMyM, así como evaluar los costos relacionados a esto.

## 12.-BIBLIOGRAFÍAS

- 1) Atienza, AL. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatr. Integr* 20.6 (2016): 380-389.
- 2) Nordlund J, Syvänen AC. Epigenetics in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Semin Cancer Biol.* 2018;51:129-138.
- 3) Villasís KMÁ, Arias GJ, Escamilla NA, Bonilla J, Metaanálisis sobre los factores pronóstico relacionados con la mortalidad en niños con leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2012;69(3):175-189.
- 4) Secretaria de Salud. Programa Sectorial de Salud 2013-2018. Cáncer en la infancia y la adolescencia. México D.F, Primera Edición, 2014, [http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/descargas/transparencia/especiales/PAE\\_Cancer.pdf](http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/descargas/transparencia/especiales/PAE_Cancer.pdf), 28 de Julio 2020.
- 5) Vrooman LM, Silverman LB. Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Prognostic Factors and Clinical Advances. *Curr Hematol Malig Rep.* 2016;11(5):385-394.
- 6) Gaynon P, Mercaptopurine in childhood acute lymphoblastic leukaemia, *Lancet Oncology*, The, 2017-04-01, Volumen 18, Número 4, Páginas 425-426
- 7) Layton C. Factores de pronóstico en leucemia linfoblástica aguda pediátrica: posibles marcadores moleculares. *Medicina e Investigación* 2015;3(1):85-91.
- 8) Zapata M, Klünder M, Cicero C, Rivera R, Ortega F, Cortés G, et al . Análisis de la atención de las complicaciones durante el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 2012 Jun, 69( 3 ): 218-225
- 9) Lund B, Asberg A, Heyman M, Kanerva J, Harila A, Hasle H, et al. Risk factors for treatment related mortality in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:551-559.
- 10) Campbell PG, Sen A, Yadla S, Jabbour P, Jallo J. Emergency reversal of antiplatelet agents in patients presenting with an intracranial hemorrhage: a clinical review. *World Neurosurg* 2010;74:279-285.

- 11) Rivera R, Olaya A, Velásquez M, Frenk S, Cárdenas R, Leal C, et al. Early death in children with acute lymphoblastic leukemia: does malnutrition play a role? *Pediatr Hematol Oncol.* 2008 Jan-Feb;25(1):17-26. 7.
- 12) Metzger ML, Howard SC, Fu LC, Peña A, Stefan R, Hancock ML, et al. Outcome of childhood acute lymphoblastic leukaemia in resource-poor countries. *Lancet.* 2003;362(9385):706-8.
- 13) Gupta S, Bonilla M, Fuentes SL, Caniza M, Howard SC, Barr R, et al. Incidence and predictors of treatment-related mortality in paediatric acute leukaemia in El Salvador. *Br J Cancer.* 2009;100(7):1026-31.
- 14) López NA., Tejocote I, Talavera JO, "Mortalidad temprana en niños con leucemia linfoblástica aguda en un país en vías de desarrollo; factores asociados con el pronóstico." *Gaceta Mexicana de Oncología*, vol. 7, no. 3, 2008, p. 93+.
- 15) Aguilar M, Fernández G, Núñez NN, Pérez RX, Núñez JC, Principales causas de mortalidad durante la fase de inducción a la remisión en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda, *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2017;55(3):286-91.
- 16) Archivo Clínico y Estadísticas del departamento de Oncología del Hospital Materno Infantil Issemym, 2020.
- 17) Sobrevilla PJ, Sobrevilla N, Ochoa FJ, Neutropenia inducida por quimioterapia: el punto de vista del oncólogo, *Gaceta Mexicana de Oncología.* 2016;15(6):344-349
- 18) Jenna MD, Leena B. Mithal MD, Initial Management of Fever and Neutropenia: A Practical Approach, *Clinical Pediatric Emergency Medicine*, 2018-06-01, Volumen 19, Número 2, Páginas 145-152
- 19) Weycker D, Li X, Edelsberg J, Barron R, Kartashov A, Xu H, et al. Risk and consequences of chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients with metastatic solid tumors. *J Oncol Pract.*, 10 (2015), pp. 47-54
- 20) Rivas R, Neutropenia febril: el punto de vista del hematólogo; *Gaceta Mexicana de Oncología.* 2016; 15 (4):212-221.

- 21) Place AE, Stevenson KE, Vrooman LM, Harris MH, Hunt SK, O'Brien JE, et al. Intravenous pegylated asparaginase versus intramuscular native *Escherichia coli* Lasparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukaemia (DFCI 05-001): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(j16):1677–1690.
- 22) Larsen EC, Devidas M, Chen S, Salzer WL, Raetz EA, Lo ML et al. Dexamethasone and high-dose methotrexate improve outcome for children and young adults with high-risk B-acute lymphoblastic leukemia: a report from Children's Oncology Group study AALL0232. *J Clin Oncol.* 2016;34(20):2380– 2388.
- 23) Sulis ML, Blonquist TM, Stevenson KE, Hunt SK, Kay S, Athale UH et al. Effectiveness of antibacterial prophylaxis during induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;e26952.
- 24) Rivera-Salgado D, Valverde-Muñoz K, Ávila-Agüero ML, Neutropenia febril en niños con cáncer: manejo en el servicio de emergencias, *Rev Chilena Infectol* 2018; 35 (1): 62-71
- 25) Paganini H, Santolaya M, Álvarez M, Araña M, Arteaga R, Bonilla A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer: Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev Chil Infect* 2011; 28: 10-38
- 26) White L, Ybarra M. Neutropenic fever. *Emerg Med Clin N Am* 2014; 32: 549-61.
- 27) Inaba H, Pei D, Wolf J, Howard SC, Hayden RT, Go M, et al. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann Oncol.* 2017;28(2):386-392.
- 28) Aarts MJ, Peters FP, Mandigers MC, Dercksen MW, Stouthard JM, Nortier HJ et al. Primary granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis during the first two cycles only or throughout all chemotherapy cycles in patients with breast cancer at risk for febrile neutropenia. *J Clin Oncol.*, 31 (2013), pp. 4290-4296

- 29) Gafter A, Fraser A, Paul M, Vidal L, Lawrie TA, Wetering MD et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD004386.
- 30) Yousef AA, Fryer CJ, Chedid FD, Abbas AA, Felimban SK, Khattab TM. A pilot study of prophylactic ciprofloxacin during delayed intensification in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;43(6):637-643.
- 31) Kurt B, Flynn P, Shenep JL, Pounds S, Lensing S, Ribeiro RC et al. Prophylactic antibiotics reduce morbidity due to septicemia during intensive treatment for pediatric acute myeloid leukemia. *Cancer.* 2008;113(2):376-382.
- 32) Inaba H, Gaur AH, Cao X, Flynn PM, Pounds SB, Avutu V et al. Feasibility, efficacy, and adverse effects of outpatient antibacterial prophylaxis in children with acute myeloid leukemia. *Cancer.* 2014;120(13):1985-1992.
- 33) Wolf J, Tang L, Flynn PM, Pui CH, Gaur AH, Sun Y, et al. Levofloxacin prophylaxis during induction therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Clin Infect Dis.* 2017; 65(11):1790-1798.
- 34) Yeh TC, Liu HC, Hou JY, Chen KH, Huang TH, Chang CY, et al. Severe infections in children with acute leukemia undergoing intensive chemotherapy can successfully be prevented by ciprofloxacin, voriconazole, or micafungin prophylaxis. *Cancer.* 2014;120(8):1255-1262.
- 35) Alexander S, MD; Brian T. Fisher, DO, MSCE; Aditya H. Gaur, MD; Christopher C. Dvorak, MD; Doojduen Villa Luna, MS; Ha Dang, PhD; Effect of Levofloxacin Prophylaxis on Bacteremia in Children With Acute Leukemia or Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation A Randomized Clinical Trial, *JAMA.* 2018;320(10):995-1004.
- 36) Widjajanto PH, Sumadiono S, Cloos J, Purwanto I, Sutaryo S, Veerman AJ. Randomized double blind trial of ciprofloxacin prophylaxis during induction treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia in the WK-ALL protocol in Indonesia. *J Blood Med* 2013; 4:1–9.

- 37) Correia S, Poeta P, Hébraud M, Capelo JL, Igrejas G. Mechanisms of quinolone action and resistance: where do we stand?. *J Med Microbiol.* 2017;66(5):551-559.
- 38) US Food and Drug Administration. Cipro (ciprofloxacin hydrochloride), [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2005/019537s057,020780s019lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/019537s057,020780s019lbl.pdf) (2004), 28 Julio 2020.
- 39) US Food and Drug Administration. Levaquin (levofloxacin) label, [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/021721s020\\_020635s57\\_020634s52\\_lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021721s020_020635s57_020634s52_lbl.pdf) (2008), 28 Julio 2020.
- 40) Thee S, Garcia AJ, McIlleron HM, Wiesner L, Castel S, Norman J, et al. Pharmacokinetics of ofloxacin and levofloxacin for prevention and treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:2948–51.
- 41) Li F, Nandy P, Chien S, Noel GJ, Tornoe CW. Pharmacometrics-based dose selection of levofloxacin as a treatment for postexposure inhalational anthrax in children. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:375–9.
- 42) Bradley JS, Arquedas A, Blumer GL, Sa´ez X, Melkote R, Noel GJ. Comparative study of levofloxacin in the treatment of children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:868–78.
- 43) Arguedas A, Dagan R, Pichichero M, Leibovitz E, Blumer J, McNeeley DF. An open-label, double tympanocentesis study of levofloxacin therapy in children with, or at high risk for, recurrent or persistent acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:1102–9.
- 44) Esposito S, Tagliabue C, Bosis S, Principi N. Levofloxacin for the treatment of *Mycoplasma pneumoniae*-associated meningoencephalitis in childhood. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;37:472–5
- 45) Jackson MA, Schutze GE; COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. The Use of Systemic and Topical Fluoroquinolones. *Pediatrics.* 2016;138(5):e20162706.

- 46) Bradley JS, Kauffman RE, Balis DA, Duffy CM, Gerbino PG, Maldonado SD. Assessment of musculoskeletal toxicity 5 years after therapy with levofloxacin. *Pediatrics*. 2014;134:146–53.
- 47) Noel GJ, Bradley JS, Kauffman RE, Duffy CM, Gerbino PG, Arguedas A, et al. Comparative safety profile of levofloxacin in 2523 children with a focus on four specific musculoskeletal disorders. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:879–91.
- 48) Lehrnbecher T, Fisher BT, Phillips B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, et al, Guideline for Antibacterial Prophylaxis Administration in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 71, Issue 1, 1 July 2020, Pages 226–236,
- 49) Bacci C, Galli L, Martino M, Chiappini E, Fluoroquinolones in children: update of the literature, *Journal of Chemotherapy*, 2015, 27:5, 257-265

## 13.- ANEXOS

### ANEXO 1.

#### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

No. de Hoja \_\_\_\_\_

No. de afiliación: _____ Género: _____ Edad: _____ Peso: _____
Fecha de Diagnóstico: _____
Protocolo de quimioterapia: _____
Comorbilidades: _____
Fecha de Inicio de Quimioterapia (Inducción a la Remisión): _____
¿Recibió profilaxis antimicrobiana? Si _____ No _____
Tiempo de profilaxis _____
Reacciones Adversas _____
Neutrófilos totales previo al inicio de la profilaxis: _____
Hospitalización relacionada a Infección: Si _____ No _____
Tipo de Infección: _____
Tratamiento antimicrobiano utilizado: _____
Días totales de estancia intrahospitalaria: _____
Patógeno identificado: Si _____ No _____ ¿Cual? _____
Complicaciones: _____
Defunción: Si: _____ No: _____ Causa de la Defunción: _____

## **ANEXO 2.**

### **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN.**

**TÍTULO:** Le estamos invitando a participar en el estudio llamado: **“EFECTIVIDAD DE LA PROFILAXIS ANTIMICROBIANA CON LEVOFLOXACINO EN PACIENTE PEDIÁTRICO CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y NEUTROPENIA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA EN FASE DE INDUCCIÓN A LA REMISIÓN EN EL HOSPITAL MATERNO INFANTIL ISSEMYM”**

**OBJETIVO:** A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivo conocer la efectividad de la profilaxis antimicrobiana con Levofloxacino en el paciente pediátrico con Leucemia Linfoblástica Aguda y Neutropenia inducida por quimioterapia, en fase de inducción a la remisión.

**JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:** Las infecciones siguen siendo la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad relacionadas con el tratamiento en niños y adolescentes con Leucemia Linfoblástica Aguda, sobre todo en la fase de inducción a la remisión. Se estima que en Hospital Materno Infantil ISSEMyM, hasta un 18% de los pacientes con Leucemia muere debido a un proceso infeccioso. La profilaxis antimicrobiana con levofloxacino ha demostrado ser efectiva y disminuir la morbimortalidad asociada a infección, mejorando la calidad de vida del paciente, aprobado su uso en la edad pediátrica.

Toda la investigación se desarrolla en pro de los derechos humanos, atendiendo la legislación vigente aplicable, sin la comisión de conductas ilícitas. En caso de que la investigación se realice en un grupo vulnerable, revisar la legislación pertinente para ver los requisitos específicos (niños, embarazadas, discapacidad intelectual, etc.).

**PROCEDIMIENTOS:** En caso de aceptar participar en el estudio se administrará la profilaxis antimicrobiana con Levofloxacino a 10mg/kg/día, vía oral, cada tercer día durante la fase de inducción a la remisión. Se vigilará estrechamente la función de sus órganos y sistemas.

**POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS:** Hasta la fecha los efectos adversos que se han descrito con Levofloxacina son diarrea, vómitos, náuseas, mareo, cefalea, reacciones cutáneas y a largo plazo toxicidad musculo-esquelética, entre otros. En caso de que el

paciente desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera otro tipo de atención, ésta se le brindará en los términos que siempre se le ha ofrecido, monitorizando al paciente desde el inicio de la profilaxis, hasta 60 días posteriores a primera dosis de Levofloxacino.

**POSIBLES BENEFICIOS:** Se ofrece el tratamiento más actual disponible hasta la fecha, el cual se encuentra dentro del cuadro básico de la institución. Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse con el conocimiento obtenido.

**INFORMACIÓN DE RESULTADOS:** especificar que en caso de que lo requiera, los resultados de la investigación están disponibles con el investigador principal. Es obligación del investigador reportar el trabajo final ante el Comité de Ética en Investigación.

**PARTICIPACIÓN Y RETIRO:** Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria. No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad. No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio. No recibirá pago por su participación. En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

**PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD:** La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores. Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

## **DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO**

Yo \_\_\_\_\_ acepto en forma voluntaria y previa información detallada, de las características del estudio, para que me sea administrada la profilaxis antimicrobiana con Levofloxacino a 10 mg/kg/día, durante el periodo de quimioterapia en fase de inducción a la remisión.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:  
Comité de Ética en Investigación Hospital Materno Infantil ISSEMyM  
Calle: Alfredo del Mazo S/N, Col. Científicos, Toluca, Estado de México  
C.P. 50160, Tel: 722 2360840 ext. 1401027

Investigador responsable: Dra. Karen Guadalupe González Molina. Telefono: 3331830654  
Correo electrónico: [karenga\\_19@msn.com](mailto:karenga_19@msn.com)

**Nombre del Participante** \_\_\_\_\_ **Fecha** \_\_\_\_\_  
**Dirección** \_\_\_\_\_  
**Firma** \_\_\_\_\_

**Nombre del Testigo** \_\_\_\_\_ **Fecha** \_\_\_\_\_  
**Dirección** \_\_\_\_\_ **Parentesco** \_\_\_\_\_  
**Firma** \_\_\_\_\_

**Nombre del Testigo** \_\_\_\_\_ **Fecha** \_\_\_\_\_  
**Dirección** \_\_\_\_\_ **Parentesco** \_\_\_\_\_  
**Firma** \_\_\_\_\_

**Nombre de Responsable** \_\_\_\_\_ **Firma** \_\_\_\_\_  
**Fecha** \_\_\_\_\_