



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL Y SERVICIOS SOCIALES DE**  
**LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

**T I T U L O :**

**“PERFIL DE COAGULACIÓN, NIVELES DE ANTITROMBINA III,  
PROTEINA C Y PROTEINA S COMO INDICADORES PRONÓSTICOS  
DE LA EVOLUCIÓN EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA  
INFANTIL CON NEUTROPENIA POSTQUIMIOTERAPIA Y SEPSIS ”**

**T E S I S**

**Q U E P R E S E N T A**

**DR. ERIC ISRAEL GUTIERREZ JUAREZ**

**PARA OBTENER EL TITULO MEDICO ESPECIALISTA EN  
HEMATOLOGÍA PEDIATRICA**

**ASESOR DE TESIS:  
DR. MAURICIO CRESCENCIO GONZALEZ AVANTE**

**MÉXICO D.F.**

**AGOSTO 2008**





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.

## **DEDICATORIA:**

Dedico esta obra, que es la culminación de la empresa más grande de mi vida:

A mi esposa Iris por su apoyo en todos estos años de espera.

A mis hijos Eric y Karla por haberme bendecido con el regalo de la vida.

A la memoria de mi padre, a mi más grande maestro, que me mira desde la eternidad y ha compartido conmigo esta última estación del viaje.

A mi madre y mis hermanos porque todos los recuerdos que compartimos me han impulsado hasta en los momentos de mayor incertidumbre.

A mis familiares que me han apoyado.

A mis maestros y compañeros por compartir conmigo la pasión por la Hematología.

A la memoria de Chelito, Kevin, y de todos los que se nos adelantaron, por haberme enseñado la humildad.

Y por último, pero no menos importante, a nuestro señor por seguirme prestando el tiempo necesario para aprender de mis errores y compartir con quienes amo.

## **INDICE**

DEDICATORIA	2
HOJA DE FIRMAS	3
INDICE	4
RESÚMEN	5
ABSTRACT	6
INTRODUCCIÓN	7
OBJETIVO GENERAL	8
MATERIAL Y METODOS	9
DESCRIPCION DE LOS PACIENTES	9
DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO	9
ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA UTILIZADO	10
ANALISIS DE RESULTADOS	14
RESULTADOS	14
TABLAS	16
DISCUSION	19
CONCLUSIONES	20
BIBLIOGRAFIA	21
ANEXOS	22
HOJA DE REOLECCION DE DATOS	23
HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	24

## **RESUMEN.**

El estudio tiene como objetivo determinar el valor de las concentraciones de proteína C, S, AT III y las pruebas de escrutinio de coagulación como indicadores pronóstico de la evolución y mortalidad en pacientes con leucemia aguda, menores de 15 años, con neutropenia severa post-quimioterapia y sepsis. Se trata de un estudio prospectivo, observacional, comparativo, unicéntrico.

Se eligieron 28 pacientes con edades de 2 a 15 años del servicio de Hematología Pediátrica del CMN 20 de Noviembre con leucemia aguda, que recibieron quimioterapia intensiva (inducción a la remisión, intensificación, consolidación y mantenimiento de los protocolos LAL 5, LAL 6, LANOL 8, LAP y LAMMP vigentes en el servicio) con neutropenia secundaria y que recibieron antibióticos de amplio espectro por Fiebre y Neutropenia de acuerdo al programa del mismo servicio.

Cuatro de ellos desarrollaron choque séptico y uno falleció. Se registró el comportamiento de las variables que conforman pruebas de escrutinio de la coagulación (TP, TTPA, TT, fibrinógeno, Dímero D), al igual que Antitrombina III y las proteínas C y S, desde el primer día de la presencia de sepsis hasta la mejoría o defunción del paciente.

Se observó que el alargamiento del TP, se relaciona con la posibilidad desarrollar choque séptico ( $p < 0.0001$ ), la disminución de la proteína S, y del fibrinógeno y el incremento del Dímero D incrementan de 50 a 200% el riesgo de presentar esta entidad.

**ABSTRACT.**

This study has the objective to determine the value of serum proteins C, S, and Antithrombin III, and coagulation test (prothrombin time, activated thromboplastin time, thrombin time, fibrinogen, and D Dimer) as prognostic indicator for the evolution and mortality in patients with acute leukemia younger than 15 years old with neutropenia after chemotherapy. This is a prospective, observational, comparative, single-center study. 28 patients were selected from ages 2 to 15 years old from the Pediatric Hematology department at then National Medical Center “November the 20<sup>th</sup>” in Mexico City that received, of intensive chemotherapy in different phases according to the protocols established by this department.

Four of them developed septic shock, and one died. It was measured the variations in the coagulation test and serum proteins C, S, and Antithrombin III since the first day they show sepsis data until the recovery or death. It was found that the increase in the PT its related with the risk of develop septic shock ( $p < 0.0001$ ); the decrease of S protein and fibrinogen, and rise of D dimer increase in 50 to 200% fold this risk.

## **PROBLEMA**

¿ Los pacientes neutropénicos con sepsis presentan cambios en las concentraciones de AT III, proteína C y el perfil de coagulación que nos permitan predecir la evolución de la sepsis ?

## **ANTECEDENTES**

La deficiencia más común y mas severa es de Antitrombina III, especialmente en condiciones que provocan coagulopatía por consumo (choque séptico, sepsis, entre otros). La activación de la coagulación con el deposito de fibrina es el principal factor implicado como desencadenante en el síndrome de falla orgánica múltiple en pacientes con sepsis. (1,2)

Para proteger contra la activación descontrolada de coagulación, el sistema de coagulación posee 3 principales sistemas anticoagulantes: antitrombina, el sistema de la proteína C, y el inhibidor de la vía del factor tisular. La Antitrombina III se une e inactiva a la trombina y al factor Xa.

Los niveles de antitrombina III disminuyen durante la sepsis debido a consumo incrementado, disminución en su síntesis hepática, y degradación por la elastasa liberada de neutrófilos activados. Niveles disminuidos de antitrombina en la Coagulación Intravascular Diseminada se asocian a un incremento en la mortalidad (3)

La proteína C es activada por el complejo de trombina con la trombomodulina de la superficie de la célula endotelial, y su acción es facilitada por su cofactor, la proteína S proteolíticamente inactiva a los factores Va y VIIIa, con lo que rápidamente se detiene la cascada de la coagulación. Su disminución durante la sepsis es el resultado de su consumo y del de su cofactor proteína S. Además, durante la inflamación sistémica se produce activación de las propiedades procoagulantes del endotelio que inhiben en la expresión de la trombomodulina, que es un factor crítico en las actividad anticoagulante de la proteína C (4). Su papel es tan determinante en la evolución de la sepsis, que se ha observado que el reemplazo con proteína C activada es el unico anticoagulante que ha demostrado una reducción de mortalidad estadísticamente significativa (5).

En un estudio realizado por el servicio de Hematología del C.M.N. 20 de noviembre, se compararon las concentraciones de proteína C, S, AT III, TP y dímero D como indicadores diagnósticos de sepsis en pacientes neutropenicos postquimioterapia, encontrándose alteraciones basales encontradas en estos indicadores antes del desarrollo de sepsis durante los 3 primeros días posteriores al inicio de la fiebre, que sugirieron un estado de hipercoagulabilidad subyacente previo al inicio de datos clínicos (6). Existe una fuerte correlación entre las concentraciones de AT III, proteína C y el incremento de la mortalidad de choque séptico, aunque no hay muchos estudios epidemiológicos por las discrepancias en la definición de los criterios de sepsis (6,7); sin embargo, se ha demostrado que los factores que más influyen en la mortalidad son la enfermedad subyacente y el sitio de infección (8,9).

Algunos centros pediátricos reportan la prevalencia de sepsis en pacientes neutropénicos cerca del 3.8%, con una mortalidad asociada de 4.8%. En el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre se ha registrado una mortalidad del 5% (6,10).



## **OBJETIVO(S)**

Determinar el valor de las concentraciones de proteína C, S, AT III y el perfil de coagulación como indicador pronóstico de morbi-mortalidad en pacientes con leucemia aguda menores de 15 años con neutropenia severa post-quimioterapia y sepsis

## **GENERAL:**

Determinar los valores de las concentraciones de proteína C, S, AT III y el perfil de coagulación como indicadores pronósticos de la evolución de la sepsis en pacientes con neutropenia severa post-quimioterapia.

## **ESPECÍFICOS:**

Determinar la morbi-mortalidad y las características de los pacientes con sepsis y su relación con los niveles de proteína C, S, AT III y perfil de coagulación en el servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre.

## **HIPÓTESIS**

Las concentraciones de ATIII, proteína C, proteína S y el perfil de coagulación disminuyen en pacientes neutropénicos con sepsis con leucemia aguda en edad pediátrica.

## **HIPÓTESIS NULA.**

No existen cambios en las concentraciones de ATIII, proteína C y S, y el perfil de coagulación en pacientes neutropénicos posterior a presentar datos de sepsis.

## **JUSTIFICACIÓN**

El servicio de hematología del CMN 20 de Noviembre es un centro de concentración nacional de tercer nivel que atiende a un número importante de pacientes con enfermedades hematológicas que presentan durante su evolución neutropenia severa debido a su enfermedad de base o al tratamiento a base de quimioterapia al que se someten, presentando un alto riesgo de presentar sepsis, y al presentarla, una elevada morbi-mortalidad, que incrementa los costos hospitalarios por la hospitalización prolongada, uso de medicamentos antibióticos de amplio espectro, exámenes de laboratorio y recursos humanos.

Por tanto, establecer marcadores pronósticos tempranos de la evolución de estos pacientes sería una herramienta importante para establecer acciones diagnósticas y terapéuticas de manera oportuna con el fin de disminuir tanto los costos hospitalarios como las secuelas o la muerte del paciente.

## **MATERIAL Y METODOS**

### *DESCRIPCION DE LOS PACIENTES:*

Se incluyeron pacientes ingresados del 1 de junio del 2007 al 31 de mayo del 2008 en el servicio de Hematología Pediátrica en el CMN 20 de noviembre. Se describen las características demográficas de los pacientes, tipo de leucemia, fase de quimioterapia y protocolo de quimioterapia, en la Tabla 1.

### *DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO:*

El estudio se llevó a cabo en las áreas de hospitalización de los servicios de Hematología Pediátrica y en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del CMN 20 de Noviembre durante el periodo mencionado.

Se tomaron como **criterios de inclusión** los siguientes: pacientes con leucemia aguda menores de 15 años, en quimioterapia intensiva de los protocolos vigentes del servicio de Hematología del CMN 20 de noviembre con neutropenia <1500 secundaria a la quimioterapia, y que sean incluidos en los protocolos vigentes del servicio para Fiebre y Neutropenia de acuerdo a la evolución clínica y germen aislado. Como **criterios de exclusión** se consideró a pacientes con falla orgánica múltiple, infección previa a las citopenias, coagulopatias previas no secundarias a infección (hasta 7 días previos al inicio de la sepsis), y a los que se les haya administrado Plasma Fresco Congelado 72 hrs previos al inicio de datos de sepsis. **Criterios de eliminación:** Negativa a continuar en el programa, muerte por causas no infecciosas o hematológicas.

Se identificaron a los pacientes hospitalizados en el servicio de Hematología Pediátrica con neutropenia secundaria a quimioterapia que presentaron datos de sepsis. Se tomaron los datos del expediente clínico para la hoja de recolección de datos, y previa información de los padres sobre el objetivo del estudio y aceptación se realizaron mediciones basales al momento del ingreso de la cuenta leucocitaria, neutrófilos absolutos, TP, TTPa, TT, fibrinógeno, dímero D, proteínas C y S, y antitrombina III para observar y analizar su correlación con la sepsis para valorar su utilidad como marcadores de su evolución, al inicio de la sintomatología, a las 24 hrs, y posteriormente en intervalos de 48 a 72 hrs, a partir de entonces hasta resolver el proceso séptico o egresar el paciente.

Además de registrar estos valores de laboratorio, también se registró si durante la estancia del paciente recibió L-asparaginasa y Plasma Fresco Congelado, ya que en el caso de la primera se ha demostrado que disminuye las concentraciones séricas de proteínas C y S, y antitrombina III (11), y el Plasma Fresco Congelado es un hemoderivado que contiene factores de coagulación que alteran los valores del perfil de coagulación y los niveles séricos de las proteínas C y S, y antitrombina III.

Las muestras de los pacientes incluidos en este estudio fueron analizadas por el laboratorio de Hematología especial del CMN 20 de Noviembre. Las determinaciones de proteína C, S y antitrombina III fueron determinadas mediante un kit comercial (Instrumentation Laboratory, Lexington, USA) por método cromatográfico.

El diagnóstico de sepsis se realizó de acuerdo de los criterios del Consenso Internacional sobre la Sepsis Pediátrica de la Sociedad de Medicina Crítica y la Federación Mundial de Terapia Intensiva Pediátrica del 2005 (12), en donde se conforma el diagnóstico de sepsis cuando se cumplen cualquiera de las siguientes situaciones: 1) reunir los criterios para síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, 2) que se compruebe el desarrollo de microorganismos en cultivos o secreciones demostrados por mediante cultivos, tinciones titulares o pruebas de Reacción de Polimerasa en Cadena, 3) pacientes que no cumplan los criterios de los dos grupos anteriores, pero que presenten un síndrome clínico con datos incompletos de Respuesta Inflamatoria Sistémica, pero con una alta posibilidad de infección por presentar hallazgos paraclínicos como leucocitos en un fluido corporal normalmente estéril, víscera perforada, radiografías de tórax consistente con neumonía, rash petequial o purpúrico o púrpura fulminante.

Se tomaron como criterios de Respuesta Inflamatoria Sistémica la presencia de al menos dos de los siguientes 4 criterios, siendo uno distermias o cuenta leucocitaria anormal: 1) temperatura central de  $\geq 38.5$  °C o más, o menor de 36 ° C; 2) taquicardia definida como una frecuencia cardiaca media más de 2 desviaciones estándar por arriba de lo normal para la edad, en ausencia de estímulos externos, fármacos o la elevación persistente inexplicablemente entre de 30 minutos o 4 horas; 3) frecuencia respiratoria media más de 2 desviaciones estándar para la edad o ventilación mecánica para algún proceso agudo no relacionado con enfermedad neuromuscular subyacente o la administración de anestesia general y 4) cuenta leucocitaria elevada o disminuida para la edad o más de 10% de bandas.

El choque séptico se define como la presencia de sepsis y disfunción cardiovascular, ésta última se establece si a pesar de la administración de bolos de soluciones intravenosas isotónicas  $\geq 40$  mL/kg en un hora se presenta una disminución en la presión arterial por debajo del percentil 5 para la edad, o una disminución de la presión arterial sistólica por debajo de 2 desviaciones estándar para la edad, la necesidad de fármacos vasoactivos para mantener la presión arterial en un rango normal (dopamine  $\geq 5$  mcg/kg/min, o dobutamina, epinefrina o norepinefrina a cualquier dosis), o dos de las siguientes situaciones: acidosis metabólica inexplicable (un déficit de base  $\geq 5.0$  mEq/L), incremento en lactato arterial  $\geq 2$  veces por arriba del límite normal, oliguria (gasto urinario  $\leq 0.5$

mL/kg/hr), retardo en el llenado capilar  $\geq 5$  segundos, o una diferencia de la temperatura central a la periférica  $> 3^{\circ}\text{C}$ .

Se define falla orgánica múltiple como la insuficiencia circulatoria, respiratoria, renal, hepática, del sistema nervioso central y coagulopatías diagnosticadas por criterios clínicos y laboratoriales inherentes a cada sistema.

### *ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA UTILIZADOS:*

TRATAMIENTO DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA ALTO RIESGO LAL-6.

Día -4. DEXAMETASONA, 10 mgm2día IV durante cuatro días.

#### INDUCCION

Día 0: Ara-C. 20, 30, 50 o 70 mg. IT, para edades de  $< 1$ ,  $2$ ,  $2$  a  $3$ ,  $> 3$  años

Respectivamente, Daunorubicina. 120 mg/m<sup>2</sup> s.c. IV

Día 2: Ciclofosfamida 1,200 mgm2sc IV, Vincristina 1.5 mgm2sc IV. Repetir los días 9, 16 y 23, Prednisona. 60 mgm2scdía VO, hasta el día 23. Luego se disminuye progresivamente en el curso de 9 días.

Día 4: Asparaginasa. 4,000 um2scdía IM. Continuar lun-mier-vie hasta concluir la consolidación.

Día 9: FEC-G. 5  $\mu\text{gkgdíaSC}$ . Continuar hasta que la cifra de neutrófilos sea  $> 0.5 \times 10^9/\text{L}$ , en dos cuentas consecutivas.

Día 8, Si hay infiltración inicial al SNC: Metotrexate. 6, 8, 10, 12 mg IT para edades de  $< 1$ ,  $1$  a  $2$ ,  $2$  a  $3$ ,  $> 3$ , respectivamente y Dexametasona, 5 mg. Repetir los días 15 y 22 y agregar radioterapia, 12 Gy espinal, durante el primer ciclo de mantenimiento.

Día 15 Si no hay infiltración inicial al SNC: Metotrexate y Dexametasona, en las mismas dosis que el día 8, solo los días 15 y 22.

El criterio de remisión se aplicará en la toma del día 30. Si no hay remisión sale de este programa; si hay remisión, pasar a.

#### INTENSIFICACIÓN

Día 1: Ara - C. 1.5 gmm2sc IV, cada doce horas (8 dosis). FEC - G 5  $\mu\text{g/k/día}$ , SC a partir del día 7 postquimioterapia, hasta que los neutrófilos superen  $0.5 \times 10^9/\text{L}$  en dos cuentas consecutivas.

#### CONSOLIDACIÓN

Día 18 (o con neutrófilos  $> 0.5 \times 10^9/\text{L}$  y sin infección). Vincristina, 1.5 mg/m<sup>2</sup>SC IV un día previo al paso de metotrexate, Pasar 0.5 mEq/Kg de bicarbonato de Na inmediatamente, antes del metotrexate. Metotrexate, 1.0 grm2SC IV dosis única. Acido fólico, 25 mgm2SC, VO cada 6 horas (seis dosis). La primera dosis será 24 horas despues de terminado el metotrexate.

Día 25. Vincristina. 1.5 mgm2scdia IV. Prednisona. 180 mgm2scdía VO por 7 dias. Tomar médula ósea. Si permanece en remisión pasar a Mantenimiento.

#### MANTENIMIENTO TEMPRANO

Día 1: Metotrexate y Dexametasona. Igual a Inducción, IT. Repetir los días 8, 15 y 22. Radioterapia Craneal, 1.8 Gy/día, 10 días, sólo en pacientes con: leucocitos  $> 50 \times 10^9/\text{L}$ , infiltración al SNC o componente linfomatoso iniciales. Prednisona. 15 mgm2scdía VO, por 12 días, sólo si reciben radioterapia. 6-mercaptopurina. 300 mgm2scdía VO, por cuatro días consecutivos.

Día 5: Ciclofosfamida. 600 mgm2sc IV. L-Asparaginasa 4000 um2SC IM. Continuar con una aplicación a la semana, hasta nueve dosis.

Día 12: Vincristina 1.5 mgm2sc IV. Repetir los días 19 y 26.

Día 19: Prednisona 180 mgm2sc día VO. Administrada por siete días.  
Día 26: Metotrexate, 650 mgm2sc, adicionada de bicarbonato de sodio 80 mEq/m2sc. Acido folínico, 15 mg/m2sc, VO, cada 6 horas (seis dosis). La primera dosis será 24 horas despues de terminada la aplicación de metotrexate  
Día 40: Daunorubicina 40 mgm2sc ó Mitoxantrona 8 mgm2sc IV.  
Día 42: Ara-C 100 mgm2sc día IM, cada 12 horas por tres días consecutivos. Mercaptopurina 50 mgm2sc. cada 12 horas VO, durante tres días consecutivos (seis dosis).

#### MANTENIMIENTO SUBSECUENTE

Día 0: Metotrexate. Igual a Inducción IT. Una dosis.  
Día 0, 1, 2 y 3: Mercaptopurina. 300 mgm2sc día. VO.  
Día 4: Ciclofosfamida. 1,200 mgm2sc IV, en bolo.  
Día 11, 18 y 25: Vincristina. 1.5 mgm2sc IV.  
Día 18: Prednisona. 180 mgm2sc día VO, administrarla por siete días.  
Día 25: Metotrexate 650 mgm2sc IV, adicionada de bicarbonato de sodio 80 mEqm2sc, en infusión de 4 horas. Acido folínico, 15 mgm2sc, VO, cada 6 horas (seis dosis). La primera dosis será 24 horas despues de terminada la aplicación de metotrexate  
Día 40: Daunorubicina 40 mgm2sc ó Mitoxantrona 8 mgm2sc IV, en infusión continua de 4 horas, hasta completar la dosis acumulativa de 550 mg/m2 s.c. Cuando esto suceda emplear Ciclofosfamida. 600 mg/m2 s.c. IV.  
Día 42: Ara-C 100 mgm2sc día IM, cada 12 horas por tres días consecutivos. Mercaptopurina 50 mgm2sc. VO, cada 12 horas, seis dosis.  
Repetir, las veces que sea necesario, el Mantenimiento Subsecuente hasta completar dos años, en remisión completa continua, a partir del fin de la Consolidación

#### TRATAMIENTO DE LEUCEMIA AGUDA NO LINFOBLÁSTICA LANOL 8.

##### INDUCCION

Citarabina 100 mg/m2sc IV en 24 hrs por 7 días (día 1-7). Idarrubicina: 12 mg/m2sc o Daunorubicina, 45 mg/m2sc, días 1 a 3. FEC G, 300 mcg SC a partir del día +7 postquimioterapia, hasta que los neutrófilos alcancen 1,500/ $\mu$ L. Se evalúa la respuesta en los día 21 y 28. Si hay buena celularidad en cualquiera de los estudios, y no más de 5% de blastos se pasa a postremisión. Si hay buena celularidad y mas de 5% de blastos se aplica el segundo ciclo de inducción.

SEGUNDA INDUCCIÓN. Citarabina 1,500 mg/m2sc IV en infusión de 4 horas, cada 12 hs (días 1 a 3). Idarubicina 12 mg/m2sc, o Daunorubicina, 45 mg/m2sc, días 1 y 2. FEC G, 300 mcg SC a partir del día +7 postquimioterapia, hasta que los neutrófilos alcancen 1,500/ $\mu$ L. Se evalúa respuesta en los día 21 y 28, si hay buena celularidad en cualquiera de los estudios, y no más de 5% de blastos, se pasa a postremisión. Si hay más de 5% de blastos, queda fuera de este protocolo.

POSTREMISION: Citarabina: 1,500 mg/m2sc IV cada 12 horas (días 1 a 4). Etopósido: 250 mg/m2sc días 1 y 2. FEC G, 300 mcg SC a partir del día +7 postquimioterapia, hasta que los neutrófilos alcancen 1,500/ $\mu$ L. Se evalúa respuesta en los día 21 y 28, si hay buena celularidad en cualquiera de los estudios, y no más de 5% de blastos se pasa al segundo ciclo de postremisión. Si hay buena celularidad y mas de 5% de blastos, queda fuera de este protocolo.

SEGUNDA POSTREMISION: Citarabina 1500 mg/m2sc IV cada 12 horas (días 1 a 4). Idarubicina 12 mg/m2sc o Daunorubicina, 45 mg/m2sc, días 1 y 2.

#### TRATAMIENTO DE LEUCEMIAS DE MUY MAL PRONÓSTICO. LAMMP.

##### RAMA A.

INDUCCION: Etopósido: 100 mgm2sc IV y Citarabina 1500 mgm2sc cada 12 hrs días 1 a 3. FEC G, 300 mcg SC a partir del día +7 postquimioterapia hasta que los neutrófilos alcancen  $1'500/\mu\text{L}$ .

Se realizará aspirado de médula ósea el día 28, si el paciente se encuentra en remisión completa se pasa a:

CONSOLIDACIÓN: Etopósido: 100 mgm2sc IV y Citarabina 1500 mgm2sc cada 12 hrs días 1 y 2. FEC G, 300 mcg SC a partir del día +7 postquimioterapia hasta que los neutrófilos alcancen  $1'500/\mu\text{L}$ .

RAMA B:

Esta rama esta considerada como un tratamiento paliativo y se administra en común acuerdo con el paciente: Citarabina 30 mgm2día via subcutanea, días 1 a 10, y se descansar días 11 a 28, posteriormente se administra 6-mercaptopurina 60 mgm2día VO, diario más Metotrexate 15 mgm2día los días martes y viernes, todo junto por un mes y después se pasa a Busulfán 15 mgm2día por 3 días continuos, y 27 días después se repite la Citarabina de manera indefinida.

#### TRATAMIENTO DE LEUCEMIAS EN RECAÍDA LLAIR

INDUCCIÓN:

RAMA A

QT Intratecal: días 1 y 15 sin infiltración a sistema nerviosos central (SNC) y dos veces por semana, hasta contar con dos líquidos ceforraquídeos negativos, si hay infiltración a SNC: Metotrexate de 5 a 12 mg, Citarabina 15 a 30 mg, hidrocortisona 5 a 12.5 mg IT. Vincristina 1.5 mgm2SCdía IV los días 1, 8, 15, 22 y 29. Doxorubicina liposomal pegilada 30 mg/m2SCdía IV los días 1 y 2. L- Asparaginasa: 4 000 UI/m<sup>2</sup>, IM, tres veces por semana, por 9 dosis, Dexametasona 10 mgm2SCdía IV, los días 1 a 14.

RAMA B: Mismo esquema, adicionando rituximab a 375 mg/m2sc IV Días – 4, 21 y 28.

#### TRATAMIENTO DE LEUCEMIA PROMIELOCITICA. LAP

INDUCCION: ATRA 45 mgm2SCdía VO desde el día 1 y hasta mínimo 30 y máximo 90 días. Daunorubicina 60 mgm2SCdía ó Idarrubicina 15 mgm2SCdía IV días 2, 4, 6, 8. Si hay evidencia de Síndrome de ATRA ( incremento cifra de leucocitos  $> 5\ 000\ \text{mm}^3$ , aumento de peso, fiebre inexplicable, disnea) administrar Dexametasona, 10mg IV, c/12 horas por 3 días, si persisten las alteraciones se suspende ATRA y esperar la mielosupresión. Si sucede antes de iniciar el antracíclico, adelantar su administración, conjuntamente con la dexametasona; se toma médula ósea el día 30, si hay celularidad normal y menos de 5% de blastos se pasa a la fase siguiente. Si no hay remisión, sale de este programa y contarle como fracaso.

POSTREMISION: Daunorubicina 35 mgm2SC ó Idarrubicina 7mgm2SC IV días 1, 2, 3 y 4.

POSTREMISION: cuatro semanas después Daunorubicina 35 mgm2sc ó Idarrubicina 7mgm2SC IV días 1, 2, 3 y 4.

Se divide los diferentes esquemas de antibióticos en 5 grupos de acuerdo al protocolo de Fiebre y neutropenia vigente en el servicio de Hematología del CMN 20 Noviembre, y de acuerdo a la evolución clínica y de los gérmenes aislados.

Primer grupo: Ceftazidima o Ceftriaxona y Amikacina. Si después de 3 días (72 hrs) de tratamiento la fiebre o los datos de infección persisten y no hay evidencia microbiológica de resistencia a los antibióticos utilizados se agrega Vancomicina. Si después de 7 días de tratamiento la fiebre o los datos de infección persisten y no hay evidencia microbiológica de resistencia a los antibióticos utilizados, se agrega Anfotericina B. El empleo mínimo de antibióticos será de 5 días. La suspensión de los antibióticos será después de 96 horas sin fiebre. En este grupo se incluyeron 19 pacientes.

Segundo grupo: En caso de fracasar o de haber cursado en el primer grupo previamente se administra Imipenem, y si después de 3 días (72 hrs) de tratamiento la fiebre o los datos de infección persisten y no hay evidencia microbiológica de resistencia a los antibióticos utilizados, se agrega Vancomicina. Si después de 7 días de tratamiento la fiebre o los datos de infección persisten y no hay evidencia microbiológica de resistencia a los antibióticos utilizados, se agrega Anfotericina B. El empleo mínimo de antibióticos será de 5 días. La suspensión de los antibióticos será después de 96 horas sin fiebre. En este grupo se incluyeron 5 pacientes.

Tercer grupo: Monoterapia antibiótica con profilaxis o de amplio espectro fuera de los dos esquemas anteriores, con quinolonas como moxifloxacino y ciprofloxacino. En este grupo se incluyeron 2 pacientes.

Cuarto grupo: El esquema antibióticos específicos para el manejo de *Streptophomona Maltophilia* aislada en cualquier secreción o tejido, que comprende los antibióticos de cualquiera de los dos grupos hasta que se aisla el microorganismo y es agregado Trimetoprim/Sulfametoxazol. En este grupo se incluyó un paciente.

Quinto grupo: Esquemas antibióticos junto con antivirales como aciclovir y ganciclovir. En este grupo se incluyó un paciente.

### **DISEÑO METODOLÓGICO:**

Observacional, longitudinal, prospectiva, descriptivo, abierto, unicéntrico.

## RESULTADOS

Durante el período estudiado se incluyeron 28 pacientes hospitalizados máxima de 18 días, 15 hombres y 13 mujeres con características descritas en la tabla 1.

20 pacientes fueron diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda en fases de quimioterapia como inducción (n=9), intensificación (n=8), consolidación (n=1), y mantenimiento (n=2), 16 incluidos a protocolo de LAL 6, 2 en LLAIR RAMA A y un paciente cromosoma Filadelfia positivo en LLLAIR RAMA B, y un paciente en LAMMP RAMA A. 10 pacientes se diagnosticaron con morfología de la FAB L1, y 10 pacientes con morfología L2, uno de ellos cromosoma Filadelfia positivo.

De los 8 pacientes con leucemia aguda no linfoblástica en fases de quimioterapia como inducción (n=3), primera (n=1) y segunda posremisión (n=1), y quimioterapia paliativa (n=1), 4 de ellos incluidos a programa de LANOL 8, 2 incluidos al protocolo de Leucemia Promielocítica Aguda, uno en LAMMP RAMA A y uno en LAMMP RAMA B. De acuerdo a criterios de morfología, inmunohistoquímica e inmunofenotipo un paciente se clasificó como M0, uno como M1, 2 como M2, uno como M4, uno como M7 y dos pacientes con Leucemia Promielocítica Aguda.

Los pacientes con leucemia aguda linfoblástica mostraron una media de edad de 6.6 años con  $\pm 3.8$  años, y los de Leucemia Aguda No Linfoblástica tuvieron una media de  $8.3 \pm 3.4$  años.

La cuenta inicial de neutrófilos absolutos se registró entre cero y 1400 mm<sup>3</sup>/ml, en promedio de 235. Los leucocitos en el primer día de ingreso al estudio variaron entre 10 y 86,500 mm<sup>3</sup>/ml con un promedio de 4235. Se incluyeron pacientes desde el primer día de administrada la quimioterapia hasta el día 21, con un promedio de 10.7 días; en quienes desarrollaron choque séptico se les incluyó entre los días 15 y 21 con un promedio de 15.5 días.

De los cinco grupos en que se clasificaron los esquemas antibióticos, el primer grupo incluyó 19 pacientes con una duración de 5 a 20 días (promedio 10.6 días), 5 pacientes en el segundo grupo con una duración de 5 a 21 días (promedio de 12.8 días), en el tercer grupo dos pacientes con una duración de 5 a 7 días, uno en el cuarto con duración de 17 días y uno en el quinto con duración de 21 días. 6 pacientes desarrollaron infecciones de vías respiratorias, 4 infecciones relacionadas con catéteres y accesos venosos, 3 con infecciones de vías urinarias, 3 desarrollaron colitis neutropénica (los 3 también desarrollaron choque séptico y uno falleció), 2 presentaron infecciones de tejidos blandos y uno conjuntivitis (que fue criterio de inclusión al estudio como infección localizada): se aislaron *E. Coli* en infección de vías urinarias, *Acinetobacter sp* en una infección relacionada a catéter central, un paciente presentó un cuadro clínico altamente sugestivo de *Streptophomona Maltophilia* sin encontrarse



desarrollo del mismo, y un paciente presentó serología positiva IgM para virus de Epstein Barr.

Debido a que se ha documentado que la administración de L-Asparaginasa y el Plasma Fresco Congelado alteran las pruebas de escrutinio de la coagulación y de los anticoagulantes naturales también se determinaron estas variables. 9 pacientes recibieron Plasma Fresco Congelado, de los cuales 4 desarrollaron choque séptico y uno de ellos falleció, y a 5 pacientes se les administró L-Asparaginasa como parte del protocolo de tratamiento para pacientes con LLA de alto riesgo. La administración de L-Asparaginasa se relacionó con incremento del alteración del Dímero D y disminución de la proteína S y Antitrombina III con una p de 0.02, 0.04 y de 0.04 respectivamente. La administración de Plasma Fresco Congelado se relacionó con alargamiento del TP y TTPa con una p de 0.0001 y de 0.07 respectivamente.

Se registraron 10 variables de laboratorio: leucocitos, neutrófilos absolutos, el perfil de escrutinio de coagulación que incluyó TP, TTPa, TT, fibrinógeno y dímero D, valores séricos de las proteínas C, S y antitrombina III, que fueron comparadas con respecto a la presencia de choque séptico. El número de determinaciones de leucocitos y neutrófilos absolutos fue de 99, el TP y TTPa se determinaron 103 veces, TT en 90 ocasiones, el fibrinógeno en 99, el dímero D en 90, la proteína C en 93, la S en 90, y la Antitrombina III en 94.

Cuatro pacientes presentaron choque séptico y uno de ellos falleció. Este paciente fue incluido en el grupo de LANL, se encontraba en reinducción posterior a recaída mieloide, presentaba colitis neutropénica, y se encontraba en el segundo grupo de esquema antibiótico, con una duración de 20 días, ameritando administración de Plasma Fresco Congelado.

Hubo una diferencia estadísticamente significativa en los valores de TP con los pacientes que desarrollaron choque séptico con una  $p < 0.0001$  (Tabla 2), especialmente los primeros 6 días del inicio de la sepsis (Grafica 1). En los pacientes que desarrollaron choque séptico se relacionó el alargamiento del TP en quienes presentaron más tiempo posterior a la administración de quimioterapia ( $p < 0.000$ ), y también se relacionó este evento con los que presentaban alargamiento del TP y tenían mayor duración de los esquemas antibióticos ( $p = 0.006$ ). En los pacientes que no desarrollaron choque séptico se observó que la disminución del fibrinógeno y de la proteína C se relacionaron una mayor tiempo de haber transcurrido la quimioterapia con una p de 0.001 y de 0.024 respectivamente

Uno de los cuatro pacientes que desarrollaron choque séptico registró disminución de los niveles de proteína C. En el modelo de regresión logística se observó que su disminución también disminuye la posibilidad de desarrollar esta entidad, mientras que la disminución del Fibrinógeno,

**ANEXOS.**  
**1. TABLAS**

**TABLA 1. CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACION**

Variable	Mínimo	Máximo	Promedio	Total	%	Valor p
Edad (años)	2	15	7.07			p = 0.294
Género						
	Hombres			15	0.536	p=.15045
	Mujeres			13	0.464	p=.14254
Tipo de Leucemia						
	Linfoblástica			20	0.714	p=.08195
	No Linfoblástica			8	0.286	p=.05625
Fase QT						
	INDUCCION			12	0.429	
	INTENSIFICACION			13	0.464	
	MANTENIMIENTO			2	0.071	
	PALIATIVA			1	0.036	
Protocolo						
	LAL 6			16	0.571	
	LANOL 8			4	0.143	
	LAMMP			5	0.179	
	LLAIR			1	0.036	
	LAP			2	0.071	
Choque séptico				4	0.143	p=.86440
Mortalidad				1	0.036	p=.10737
Días Post QT	0	24	10.5			
	Leucocitos	350	22675	2226		
	Neutrófilos Absolutos	0	5580	1076		
	TP	11	42	16.1		
	TTPA	20	88	37.3		
	TT	12	50	19.4		
	Fibrinógeno	125	1072	456		
	Dímero D	32	8020	880		
	Proteína C	0.21	1.46	0.819		
	Proteína S	0.19	1.81	0.959		
	Antitrombina III	0.34	1.47	0.988		

**Tabla 2. Análisis comparativo del desempeño promedio del Perfil de Coagulación según Choque Séptico.**

Perfil de Coagulación	Resumen Choque Séptico				
	Estadístico	No desarrollaron (n = 24)	Desarrollaron (n = 4)	Global	p
TP	Media	15.1	21.6	16.2	< 0.0001
	Desv. Est.	2.4	6.8	4.3	
TTPA	Media	35.8	39.7	36.5	0.108891
	Desv. Est.	9.4	9.2	9.5	
TT	Media	18.6	19.6	18.8	0.400430
	Desv. Est.	4.7	1.8	4.3	
FIBRINOGENO	Media	437.4	446.4	438.9	0.860198
	Desv. Est.	189.2	177.8	186.6	
DIMERO D	Media	710.8	1232.2	815.1	0.148962
	Desv. Est.	1274.3	1666.0	1367.3	
PROTEINA C	Media	43.1	56.2	45.6	0.291779
	Desv. Est.	45.5	54.1	47.3	
PROTEINA S	Media	44.9	64.7	48.8	0.145364
	Desv. Est.	49.1	59.5	51.6	
AT III	Media	53.8	49.5	53.0	0.757268
	Desv. Est.	54.5	43.9	52.4	

**Tabla 3. Coeficientes de Correlación de Pearson entre las variables Días post Quimioterapia y Días de Tratamiento con Antibiótico en pacientes que presentaron Choque Séptico.**

	Perfil de Coagulación							
	TP	TTPA	TT	FIB	DIM D	PROT C	PROT S	AT III
Días Post Quimioterapia	0.8774	0.3185	0.0658	0.2477	-0.0094	-0.0408	0.0318	0.3055
	p=.000	p=.289	p=.831	p=.414	p=.976	p=.895	p=.918	p=.310
Duración de Antibiótico.	0.7111	0.2805	0.1876	-0.0474	-0.3559	0.33	0.3484	0.4401
	p=.006	p=.353	p=.539	p=.878	p=.233	p=.271	p=.243	p=.132

**Tabla 4. Modelo de regresión logística comparando choque séptico con duración de antibiótico.**

Variabes	Coefficientes del Modelo	Razón de momios.	CI < 95%	CI > 95%
Constante	-2.2292			
Proteína C	-2.9734	0.051127	0.025347	0.103127
Dímero D	1.1576	3.182302	1.819102	5.567057
Proteína S	2.0899	8.084237	4.158453	15.716155
Fibrinógeno	0.5213	1.684263	1.15385	2.458501

Dímero D y Proteína C incrementan el riesgo de presentar choque séptico en 50 a 200%.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los datos demográficos y los exámenes de laboratorio fueron expresados con la media, mediana, percentil 5, y desviación estándar.

Para evaluar la relación entre cada las variables analizadas se utilizó la prueba de Chi cuadrada, correlación de Pearson y la Regresión Logística para el análisis predictivo de las variables estudiadas del perfil de coagulación con respecto a diversos factores expresados en variables dicotómicas.

Las diferencias fueron consideradas estadísticamente significativa con un nivel de  $p < 0.05$ .

## **DISCUSION**

En este estudio se observó el comportamiento del perfil de coagulación y los niveles séricos de las proteínas anticoagulantes de la sangre durante la evolución posterior al desarrollo de sepsis, independiente de cualquier coagulopatía que se presentara durante su hospitalización, y con respecto a la administración de L-asparaginasa, que se espera tenga un efecto negativo, y al apoyo con Plasma Fresco Congelado que se utilizó para el tratamiento de la deficiencia de factores de coagulación y de los anticoagulantes naturales.

Se presentó una defunción de los 28 pacientes del estudio, por lo que no sería confiable intentar establecer alguna asociación entre la mortalidad y las diferentes variables estudiadas. Sin embargo, para valorar la evolución de los pacientes se decidió buscar asociaciones predictivas con el evento de choque séptico mediante el análisis de regresión logística, tomando en cuenta que no había un patrón definido en la cantidad de eventos observados de cada una de estas variables.

La mayoría de pacientes presentó sepsis entre los 6 y 14 días post quimioterapia, identificándose en 71% de las ocasiones un foco infeccioso concomitante, la mayoría a nivel respiratorio o por infección asociada a catéter.

Se ha demostrado una correlación entre las concentraciones de varios de los anticoagulantes naturales y la cascada de coagulación con un aumento de la mortalidad en choque séptico (6, 7, 13, 14) debido al consumo de varios factores de la coagulación durante el desarrollo de sepsis. También se ha descrito disminución de los niveles de Antitrombina III, proteína C y proteína S en pacientes sépticos que se ha asociado a un incremento de la mortalidad en pacientes con sepsis, especialmente choque séptico, siendo la primera la más descrita (14, 15, 16).

En un estudio previo realizado por nuestro servicio se encontró relación entre los niveles basales bajos de Antitrombina III, proteína C y alargamiento de TP en los pacientes neutropénicos posterior a la quimioterapia con la presencia de sepsis (4).

En este estudio se observó que únicamente el alargamiento del TP se relaciona estadísticamente con la posibilidad de desarrollar choque séptico, que también se relacionó a mayor tiempo de duración de antibioticoterapia y de haberse administrado quimioterapia, y en los primeros 5 días se observan cifras más elevadas.

Recientemente se han identificado efectos citoprotectores de la proteína C como efectos anti-inflamatorios, actividad antiapoptótica y protección de la barrera endotelial (17, 18); en modelos animales se ha observado que la unión de la proteína C actividad a su receptor en las células endoteliales regula de manera negativa la cascada de la coagulación y la respuesta inflamatoria frente a patógenos como E. Coli, por lo que su disminución teóricamente puede contribuir a las alteraciones en la coagulación durante infecciones (19), y en este estudio se observó que en pacientes sin choque séptico se relacionaba su déficit a un mayor tiempo transcurrido posterior a la quimioterapia por lo que es probable que estos mecanismos homeostáticos tarden más tiempo en recuperarse posterior a la quimioterapia.

Lo que fue controvertido es que se encontró en el modelo de regresión logística que la disminución de la proteína C también disminuye el riesgo de presentar choque séptico, a pesar de que uno de los cuatro pacientes que desarrollaron choque séptico (que sobrevivió) presentó disminución (25%), y de los que 20 que no lo desarrollaron en 4 pacientes se registró su disminución (16%). No tenemos explicación para este hallazgo.

Como era esperado, se registró que posterior a la administración de L-Asparaginasa disminuyeron los niveles de Antitrombina III y proteína C, aunque no se observó diferencias estadísticamente significativamente con respecto a los pacientes que desarrollaron choque séptico.

## CONCLUSIONES

1. En pacientes neutropénicos las infecciones son la principal causa de morbilidad y mortalidad, especialmente cuando se desarrolla posterior a la quimioterapia por las alteraciones secundarias en la función leucocitaria.
2. De las pruebas de escrutinio de la coagulación registradas, el alargamiento del TP, la disminución de los niveles de fibrinógeno y proteína S, y el incremento del Dímero D se relacionan con la presencia de choque séptico. En el modelo de regresión logística también se observó que la disminución de la proteína C disminuye el riesgo de presentar esta entidad, a lo que no se encontró una explicación.
3. Se observó una mortalidad del 25% en los pacientes que desarrollaron choque séptico.
4. Es necesario llevar a cabo nuevos estudios para corroborar estas asociaciones, a fin de poder establecer factores de riesgo para identificar tempranamente la presencia del choque séptico en esta población de pacientes y realizar intervenciones más eficaces.

## BIBLIOGRAFIA

1. Fourrier F et al. Clinical trial results with antithrombin III in sepsis. *Crit Care Med* 2000; 28: S38-S43.
2. Mesters R et al. Pronostic value of protein C concentration in neutropenic patients at high risk of severe septic complications. *Crit Care Med* 2000; 28:2209-2216.
3. Wilson R et al. Antithrombin levels related to infections and outcome. *J trauma* 1996; 40:384-387.
4. Hilario MP. Perfil de coagulacion, niveles de antitrombina III y proteina C como indicadores diagnosticos de sepsis en pacientes neutropenicos postquimioterapia. Tesis de Postgrado, UNAM, C.M.N. 20 de noviembre, Enero 2007.
5. De Jonge et al. Coagulation abnormalities in sepsis: relation with inflammatory responses. *Curr Opin Crit Care* 2000, 6:317-322
6. Deans K et al. Novel therapies for sepsis: a review. *J Trauma* 2005; 58: 867-874.
7. Marshall J. Inflammation, coagulopathy, and pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2001; 29: S99-S106.
8. Angus DC et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated cost of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-1310.
9. Afessa B et al. Severity of illness and Organ Failure Assessment in Adult Intensive Care Units *Crit Care Clin* 2007; 29:639-658.
10. Avila Figueroa et al. Prevalencia de infecciones nosocomiales en niños encuesta de 21 hospitales de México. *Sal Pub Mex* 1999; 41: S18-S25.
11. Chapter 3 en *Physicians Chemotherapy Drug Manual* 2007. Jones and Bartlett publishers.
12. Goldstein B et al. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:2-8.
13. Mammen EF. The haematological manifestations of sepsis. *Intensive Care Med* (1998) 24: 649-650
14. Lauterbach R. Plasma antithrombin III and protein C levels in early recognition of late-onset sepsis in newborns. *Eur J Pediatr* (2006) 165: 585-589
15. Mammen EF. *J Antimicrobial Chemotherapy* (1998) 41, Suppl. A, 17-24.
16. Mavrommatis et al. Activation of the fibrinolytic system and utilization of the coagulation inhibitors in sepsis: comparison with sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* (2001) 27; 1853-1859.
17. Moïsnier LO et al. The endothelial cell protein C receptor aids in host defense against *Escherichia coli* sepsis. *Blood*. 2007;109: 3161-3172
18. Choi G et al. The relationship between inflammation and the coagulation system. *Swiss Med Wkly* 2006;136:139-144.
19. Taylor FB et al. The cytoprotective protein C pathway. *Blood* (2000);95:1680-1686

## 2. GRAFICOS.

GRAFICO 1

TP en pacientes con Choque Séptico VS sin Choque Séptico

$p=.03939$

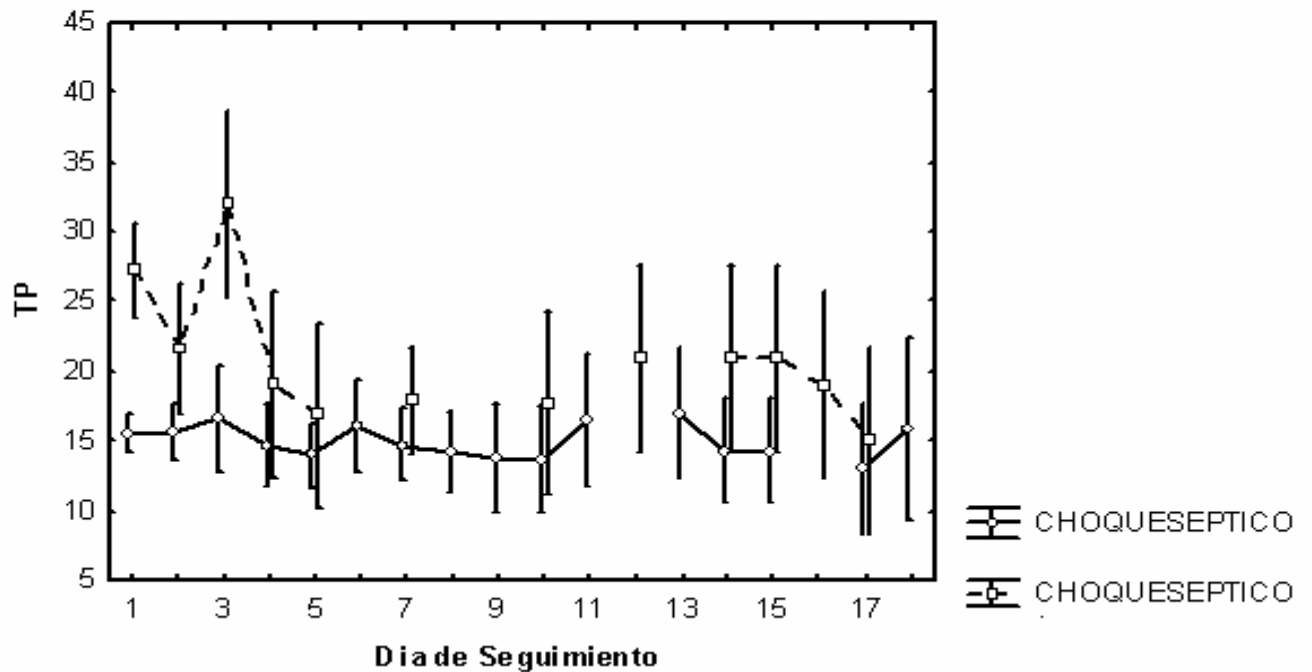
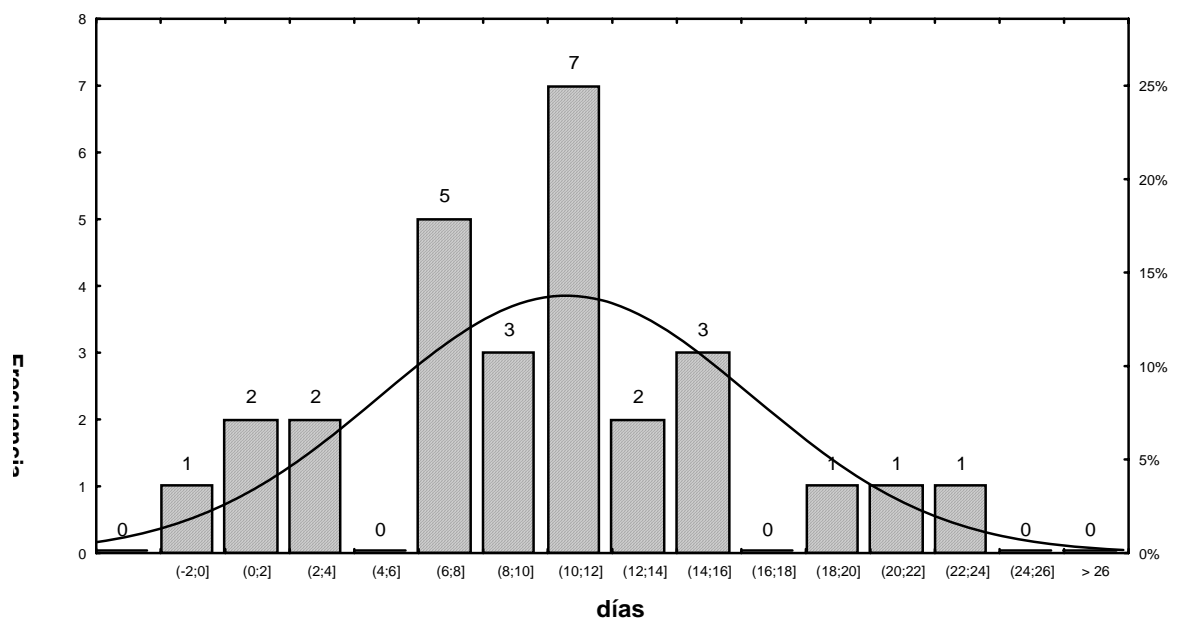


GRAFICO 2.

Días transcurridos posterior a la quimioterapia al ingresar al estudio







**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**Protocolo:** “Perfil de coagulación, niveles de antitrombina III, proteína C y proteína S como indicadores pronósticos de la evolución en pacientes con leucemia aguda infantil con neutropenia postquimioterapia y sepsis.”

He sido informado acerca de que el diagnostico de mi enfermedad es\_\_\_\_\_

El tratamiento que requiero tiene como base la administración de \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ con los cuales tendré la posibilidad de recuperación de \_\_\_\_\_

Me han sido explicados los beneficios de este tratamiento y sus reacciones secundarias más frecuentes como \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ También se me ha explicado que se establecerá manejo clínico y terapéutico, para la detección y prevención de las posibles complicaciones. La alternativa de tratamiento sería \_\_\_\_\_ cuyo destino sería \_\_\_\_\_

En pleno uso de mis facultades mentales, doy mi consentimiento al personal médico autorizado, para que se incluya en el programa terapéutico, se me practiquen los estudios de laboratorio y gabinete indicados, así como la colocación de catéteres o reservorios para la aplicación de los medicamentos y productos sanguíneos requeridos para el manejo de mi enfermedad. Así mismo colaboraré con donadores para contar con la administración de os productos sanguíneos necesarios durante mi tratamiento. Continuaré siendo informado (a) acerca de la evolución de mi enfermedad y de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos subsecuentes y podré tener la libertad de rechazarlos, aún con el riesgo que represente para mi vida.

Ciudad de México, Distrito Federal, a los\_\_\_\_\_ días del mes de \_\_\_\_\_ de año dos mil\_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Firma y nombre del paciente o representante legal

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del Testigo

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del Testigo

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del Investigador o persona designada que obtuvo el consentimiento