



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO
EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD
CAMPO DISCIPLINARIO: SALUD MENTAL PÚBLICA

NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D Y DEPRESIÓN EN NIÑOS CON LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA

TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:

LIC. CHRISTOPHER SANTANA MEZA

DIRECTOR DE TESIS: DRA. MARÍA DE LOURDES BARBOSA CORTÉS / Instituto
Mexicano del Seguro Social

COMITÉ TUTORAL:

DRA. ANGÉLICA RIVEROS ROSAS / Facultad de Contaduría y Administración.
DRA. INDIRA JUDITH ARREGUÍN GONZÁLEZ / Instituto Mexicano del Seguro
Social.

CIUDAD DE MEXICO

AGOSTO 2022



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.

El presente trabajo se realizó en la Unidad de Investigación Médica en Nutrición, en colaboración con los Servicios de Hematología y Salud Mental del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, con número de registro del Comité de Ética y Científico No. R-2021-3603-037

AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT-México) le agradezco la beca recibida durante la maestría. Número de registro de becario XX

Quiero dedicar el presente trabajo a mi familia, mis padres João y Yolito que me han apoyado en todo y quienes siempre me guiaron y aportaron el conocimiento que poseían para poder formarme como mejor persona. A mi hermana Arielle, que aún en la distancia, siempre me animó con sus consejos. Los quiero mucho.

A Melissa por su apoyo durante los dos años de maestría y más de cuatro años de relación, atravesando todo tipo de obstáculos y aprendizajes pero siempre siendo un equipo, por tenerme tanta paciencia pero estando a mi lado en todo momento. Nada de esto hubiera sido posible sin ti. Por tu apoyo y amor incondicional, te amo por siempre.

A Salvador, Aide, Monserrath, Raeline, Mirosława, Fabián, Melissa, Sharon y Emmanuel por el equipo que se conformó en la unidad de investigación en nutrición, por la constante aportación de conocimientos y excelentes momentos vividos en la unidad. Agradecer a Yazmín y Juan Manuel por el apoyo en la medición de los pacientes y sus palabras de aliento.

Al equipo de hematólogos que sin su apoyo no hubiera sido posible este trabajo, al Doctor Martín, Dr. Benito, Dra. Juárez, Dra. Solís, Dra. Hernández. Y a todos los que de alguna manera colaboraron en la realización de este trabajo.

Especialmente a la Doctora María de Lourdes Barbosa Cortés por la oportunidad que me dio de trabajar con ella, así como su guía para la realización de este trabajo, por su constante apoyo en todo momento y formarme como mejor profesional. Le agradezco infinitamente por brindarme la oportunidad de realizar mi investigación en la unidad de investigación en nutrición.

ÍNDICE.

1. RESUMEN	6
2. INTRODUCCIÓN	9
3. MARCO TEÓRICO	11
3.1 Epidemiología.....	11
3.2 Etiología de la enfermedad	11
3.3 Tratamiento.....	12
4. ANTECEDENTES	14
4.1 Salud mental en el paciente pediátrico con cáncer	14
4.2 Causas de la depresión en pacientes oncológicos	15
4.3 Estudios sobre depresión en niños con leucemia linfoblástica aguda.....	16
4.4. Vitamina D y depresión.	18
4.5. Estudios de vitamina D en niños y adolescentes con trastornos de la salud mental	24
4.6 Deficiencia de Vitamina D y leucemia linfoblástica aguda.....	26
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	29
6. JUSTIFICACIÓN	30
6.1 Pregunta de investigación	30
7. OBJETIVO GENERAL	31
7.1. Objetivos Particulares	31
7.2 Hipótesis	31
8. MATERIAL Y MÉTODOS	32
8.1 Diseño del estudio.....	32
8.2 Población de estudio	32
8.3 Criterios de selección.....	32
8.3.1 Inclusión:	32
8.3.2 Exclusión	32
8.3.3 Eliminación.....	32
8.3.4 Tamaño de muestra.....	33

8.3.5 Tipo de muestreo	33
8.3.6 Definición de variables	33
9. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	40
9.1 Mediciones antropométricas	40
9.1.1 Peso corporal.....	40
9.1.2 Estatura.	41
10. INSTRUMENTOS	42
10.1 Evaluación de la depresión	42
10.2 Medición de niveles de vitamina D y PTH.....	43
10.3 Medición de niveles de calcio y fósforo.	43
11. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	45
12. ASPECTOS ÉTICOS.....	46
13. RESULTADOS.....	47
13.1 Características clínicas y demográficas de los niños con leucemia linfoblástica aguda.	48
13.2 Características de escolaridad, situación familiar y ubicación geográfica de niños con leucemia linfoblástica aguda.....	50
13.3 Marcadores bioquímicos y variables psicológicas por etapa de tratamiento de los niños con leucemia linfoblástica.	51
13.4 Análisis de Vitamina D y depresión, de acuerdo a los puntos de corte establecidos por Rivas-Molina.....	54
14. DISCUSIÓN.....	57
15. CONCLUSIONES.....	62
16. BIBLIOGRAFÍA.....	64
17. ANEXOS	77

1. RESUMEN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer infantil más frecuente en la infancia. Las características inherentes a la enfermedad, su tratamiento y el cambio radical de la vida del niño producen una serie de cambios físicos, cognitivos y psicológicos en su desarrollo. La psicología informa de alteraciones del comportamiento y emocionales, que incluyen abstinencia, depresión, ansiedad y problemas de atención entre niños y niñas con leucemia linfoblástica aguda. La depresión, en estos pacientes puede estar presente desde el momento del diagnóstico, durante e incluso después de concluido el tratamiento. La depresión es un trastorno mental común e incapacitante, con alta prevalencia en todo el mundo, en todas las edades, géneros y razas. En 2019, la tasa de incidencia de depresión en los niños y adolescentes entre 5 y 14 años fue de 524.05 por cada 100.000 habitantes en el mundo.

Actualmente el papel de la vitamina D en la depresión también ha recibido una atención cada vez mayor en la investigación. Se han documentado al menos tres líneas de evidencia para apoyar esta asociación: 1) una mayor expresión específica de la región de los receptores de vitamina D (VDR, por sus siglas en inglés) en áreas del cerebro (cortezas prefrontal y cingulada) que se sabe desempeñan un papel clave en la regulación del estado de ánimo; 2) El papel modulador propuesto para la vitamina D en la asociación entre depresión e inflamación (posible mecanismo inmunomodulador) y por último, recientemente la atribución de propiedades neuroprotectoras de la vitamina D. Por otra parte, en niños y adolescentes sobrevivientes de LLA, recibiendo terapia convencional o tratados con trasplante de células madre, se reporta que el 53% presentaron niveles insuficientes de vitamina D (15-29 ng/dl) y 12% fueron deficientes.

Bajo este contexto y considerando que concentraciones bajas de vitamina D se han asociado con un rango de efectos adversos en la regulación del ánimo como la depresión, el presente trabajo evaluó los niveles séricos de vitamina D y la gravedad de la depresión en niños con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de novo, en mantenimiento y vigilancia.

Material y Métodos. Diseño: transversal, analítico. Población: Se incluyeron a 35 pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de novo (n =11) en mantenimiento (n =10) y vigilancia (n =14), provenientes de la consulta del Servicio de

Hematología de la UMAE, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Procedimientos. Una vez confirmados los criterios de selección y obtenida la autorización de los padres por escrito y de asentimiento en aquellos niños mayores de 8 años, se procedió a explicar los objetivos del estudio. Previo a la aplicación del cuestionario denominado Inventario de Depresión Infantil (CDI), se realizó el registro de las mediciones antropométricas y las variables demográficas de los pacientes. En condiciones de ayuno se tomó una muestra de sangre periférica para la determinación de vitamina D, PTH, Ca y P y posteriormente, se aplicó el cuestionario en el mismo día. Análisis de resultados: Se realizó prueba de Kruskal Wallis para comparar entre las etapas de tratamiento y se consideró significancia estadística con un valor $p < 0.05$.

Resultados: El análisis final incluyó a 35 niños, de los cuales, 31.4% (n = 11) fueron niños con diagnóstico de *novo*, 28.6% (n = 10) se encontraban en mantenimiento y 40% (n = 14) en vigilancia. En relación con los marcadores del metabolismo y niveles de la vitamina D, el 54.3% (n = 19) presentó deficiencia severa (< 15 ng/ml) de vitamina D, 17.1% (n = 6) deficiencia (< 20 ng/ml), 17.1% (n = 6) insuficiencia D (21-29 ng/ml), 11.4% (n = 4) con suficiencia (≥ 30 ng/ml). En cuanto al instrumento utilizado (CDI) ningún paciente alcanzó el punto de corte establecido, sin embargo, cabe señalar que, el 20% (n = 7) de la muestra total, alcanzó puntuaciones \geq percentil 70 (diagnóstico *de novo* n = 3, mantenimiento n = 1, vigilancia n = 3), ubicándolos en posible riesgo de depresión.

Conclusiones: En nuestro estudio no fue posible establecer con este tamaño de muestra una relación entre los niveles deficientes de vitamina D con sintomatología depresiva, utilizando el percentil 90 de CDI total, aun cuando más del 80% de la muestra total presentó valores disminuidos de vitamina D.

En este sentido, la presencia del padre/madre/tutor durante la aplicación del instrumento pudo no haber permitido un ambiente adecuado y de confianza para que los niños manifestaran sus temores, además pudo haber omisión y negación de detalles que influyeran en las respuestas del instrumento, por lo cual, no se logró detectar la sintomatología y que sus respuestas fueran más cercanas a la realidad.

Los resultados en relación con la vitamina D fueron consistentes con lo reportado por otros autores y resalta la frecuencia alta de deficiencia de vitamina D en estos pacientes y la importancia de corregir estos niveles para un mejor pronóstico en estos niños.

Respecto al aprendizaje relacionado con la aplicación del CDI, al menos con esta muestra analizada de pacientes no fue lo suficientemente sensible para detectar sintomatología depresiva lo que es inconsistente con lo reportado en la literatura científica. La experiencia que deja el desarrollo de este trabajo requiere que la detección de síntomas de depresión en una población vulnerable como son los niños con LLA no es fácil de diagnosticar y probablemente intervinieron diferentes factores en el enmascaramiento de sus emociones. Estos resultados deben ser considerados como preliminares, ya que el estudio presenta un tamaño de muestra limitado.

2. INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) representa un grupo de enfermedades oncohematológicas de rápida evolución, caracterizadas por una proliferación desordenada de células inmaduras de la línea linfóide (blastos) que surgen a partir de una célula enferma en la médula ósea. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia maligna más frecuente durante la edad pediátrica, ya que constituye el 80 % de todas las leucemias agudas (Pui., 2000), la mayoría de los casos ocurre entre los 2 a 5 años de edad (Pui, Evans. 2006). La leucemia linfoblástica y su tratamiento tienen fuertes implicaciones emocionales en los niños y los adolescentes, ya que suelen ser largos e intensivos y requieren de numerosos cuidados en el hogar (Cassem et al., 1999). De acuerdo a lo reportado en la literatura internacional la sintomatología depresiva, entre otros trastornos, es un problema frecuente en pacientes con cáncer (Efficace et al., 2007; Bansal et al., 2014; Myers., 2014). La hospitalización por quimioterapia conduce a problemas como la alienación social y la soledad. Para un niño, es probable que la calidad de vida se vea comprometida por el dolor de la enfermedad, el tratamiento, la falta de energía para disfrutar de las actividades cotidianas y los temores sobre el futuro (Greenberg, Kazak, Meadows. 2008).

Actualmente La vitamina D ha sido relacionada a un gran número de patologías sugiriendo que la corrección a niveles óptimos pueda ser un factor pronóstico ante ciertas enfermedades. La vitamina D tiene un papel bien conocido en el mantenimiento de la homeóstasis del calcio y la salud ósea. Su acción no sólo está relacionada con el metabolismo óseo y el equilibrio fósforo/calcio sino también con efectos importantes en múltiples tipos celulares y más recientemente con la depresión (Menon, Ameen, 2017; Föcker, et al. 2017).

El efecto de la vitamina D en el cerebro aún no se comprende bien. Algunos consideran que la vitamina D es un neuroesteroide y se sabe que cruza la barrera hematoencefálica. Dado que el receptor de vitamina D está muy extendido en áreas del cerebro, incluido el hipocampo, que está asociado con el desarrollo de la depresión (Groves, McGrath, Burne; 2014). Eyles, Burne y McGrath (2013) especulan que el efecto de la vitamina D solo se observa en personas que ya están deprimidas y no en los participantes mentalmente sanos.

La evidencia actual apoya una relación entre los niveles de vitamina D y el diagnóstico de depresión. Los vínculos biológicos se explican sobre la base de la función homeostática,

inmuno-moduladora y neuroprotectora de la vitamina D (Kohler, et al., Krogh, Mors, Benros,. 2016; Menon, Ameen., 2017). Los estudios que han evaluado la relación de los niveles de vitamina D y depresión, en su mayoría provienen de población adulta y los pocos realizados en población infantil abordan trastornos neuropsiquiátricos como el autismo, trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

El presente trabajo se centró en evaluar los niveles séricos de vitamina D y la sintomatología depresiva en una muestra de niños con leucemia linfoblástica aguda en diferentes etapas del tratamiento atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital de Pediatría “Frank Freund” del Siglo XXI, IMSS.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Epidemiología

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) representa un grupo de enfermedades onco-hematológicas de rápida evolución, caracterizadas por una proliferación desordenada de células inmaduras de la línea linfóide (blastos) que surgen a partir de una célula enferma en la médula ósea. El crecimiento desordenado de las células blancas en la médula ósea, bloquea el desarrollo normal de la hematopoyesis originando la acumulación de blastos en alguna etapa de su desarrollo (National Cancer Institute., 2020).

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia maligna más frecuente durante la edad pediátrica, ya que constituye el 80 % de todas las leucemias agudas (Pui., 2000), la mayoría de los casos ocurre entre los 2 a 5 años de edad (Pui, Evans. 2006) y su incidencia es mayor entre los niños que en las niñas, acentuándose esta diferencia durante la adolescencia (Rodríguez, et al., 2010). En los Estados Unidos, la LLA ocurre a una tasa anual de aproximadamente 41 casos por/millón de niños de 0 años a 14 años. La incidencia de LLA parece ser más alta en niños hispanos (43 casos por/ millón) (National Cancer Institute, 2020).

La Ciudad de México refiere una de las tasas de mayor incidencia de leucemia reportadas en el mundo, al ubicarse entre 55 a 59 casos por cada millón de niños menores 14 años (Fajardo-Gutiérrez. et al. 2007). Se observa un pico agudo en la incidencia de LLA en niños de 2 a 3 años (> 90 casos por 1 millón por año), La incidencia de LLA entre los niños de 2 a 3 años es aproximadamente cuatro veces mayor que la de los lactantes y de cuatro a cinco veces mayor que la de los niños de 10 años en adelante (National Cancer Institute, 2020).

3.2 Etiología de la enfermedad

La etiología de esta enfermedad sigue siendo desconocida. No obstante, se ha descrito que la LLA es el producto de mutaciones sucesivas que difieren según la fase de maduración de las células blásticas y donde también, los factores epigenéticos y ambientales tienen una participación importante en la etiopatogenia y progresión de la enfermedad (Pui, Robison, Look. 2008; Román-Gómez. 2007). Sin embargo, los factores ambientales son los principales

asociados con su desarrollo, entre estos se encuentran las radiaciones ionizantes que pueden inducir daño genético a los precursores hematopoyéticos; la exposición a pesticidas, hidrocarburos y campos magnéticos y en distintos momentos de la concepción el uso de alcohol o sustancias psicoactivas en la mujer gestante, también ciertas afecciones genéticas, como el síndrome de Down, síndrome de Bloom y anemia de Fanconi (Pui, 2000).

3.3 Tratamiento

En el caso de la LLA infantil, la quimioterapia es el primer tratamiento empleado para intentar que la enfermedad entre en remisión (que no se encuentren células leucémicas en médula ósea y se restablezca la hematopoyesis normal); se utilizan grupos de riesgo de recaída en lugar de estadios para planificar el tratamiento y se describen como sigue: 1) riesgo estándar o bajo que incluye a los niños de 1 a menos de 10 años de edad con un recuento de glóbulos blancos inferior a 50,000/ μ l en el momento del diagnóstico, ausencia de infiltración al sistema nervioso central (SNC), ausencia de masa mediastinal e inmunofenotipo de células B; 2) riesgo alto, incluye a los niños <1 año ò >10 años, y a aquellos niños con un recuento de glóbulos blancos de 50,000/ μ l. o más en el momento del diagnóstico, presencia de masa mediastinal, inmunofenotipo de células T e infiltración al SNC. Otros factores que afectan el grupo de riesgo se relacionan con ciertos cambios en los cromosomas de los linfoblastos, la rapidez con que la leucemia responde al tratamiento inicial y si la leucemia se diseminó hacia el cerebro, la médula espinal, los testículos u otras partes del cuerpo. Desde el punto de vista morfológico, la LLA pediátrica se basa en los criterios establecidos por el grupo Franco Americano Británico (FAB), el cual los clasifica en L1, L2 y L3 (American Cancer Society, 2020).

Los protocolos modernos de la terapia de leucemia linfoblástica aguda incluyen principalmente las siguientes fases: 1) terapia de inducción a la remisión, 2) terapia de profilaxis al sistema nervioso central (SNC), 3) consolidación y 4) mantenimiento.

Durante la terapia de inducción, el objetivo principal es erradicar más del 99% de las células leucémicas, sin evidencia de blastos y restaurar la hematopoyesis normal y un estado de funcionamiento saludable. Esta etapa incluye principalmente la administración de glucocorticoides (prednisona o dexametasona), vincristina, L-asparaginasa y antraciclinas.

Un paciente se considera en remisión completa cuando los valores en sangre periférica se ajustan a los normales para la edad del paciente y la médula ósea, debe tener una celularidad normal, con menos del 5% de blastos, la remisión completa incluye la ausencia de afectación del SNC o de afectación extramedular. También, como parte de la terapia se realiza la prevención de infiltración a SNC, la cual se basa en la premisa de que el sistema nervioso central actúa como “un sitio santuario” en la cual las células leucémicas no detectadas al diagnóstico, residen protegidas por la barrera hemato-encefálica, no reciben los fármacos sistemáticamente administrados por lo que se requiere la administración de quimioterapia intratecal. El objetivo de las terapias de consolidación e intensificación es destruir las células leucémicas restantes que puedan no estar activas, pero que puedan comenzar una nueva expansión clonal y causar una recaída. Durante la fase de mantenimiento se administran al paciente dosis diarias de 6-mercaptopurina (6-MP) y dosis semanales de metotrexato, con o sin pulso de vincristina y un esteroide (prednisona o dexametasona). La duración total del tratamiento es de 2 a 3 años (American Cancer Society, 2020; National Cancer Institute, 2020).

4. ANTECEDENTES

4.1 Salud mental en el paciente pediátrico con cáncer

En las últimas décadas, las tasas de supervivencia de los niños con LLA han incrementado sustancialmente (Lanzkowsky, 2010). Además de la mala calidad de vida relacionada con la salud, se han informado problemas de comportamiento y emocionales, que incluyen problemas de depresión, ansiedad y atención. Entre los avances en el tratamiento de LLA, la calidad de vida relacionada con la salud, una construcción multidimensional que abarca varios dominios, como el funcionamiento físico, cognitivo, social y emocional, se ha reconocido como una variable de resultado importante en pacientes en tratamiento y sobrevivientes de cáncer (Efficace, et al; 2007). Bansal y cols. (2014) reportaron que los niños con LLA tienen una salud y bienestar social, físico y emocional significativamente más pobres que sus compañeros y hermanos. Por otra parte, todos los protocolos de tratamiento contienen dosis acumulativas altas de asparaginasa, vincristina y corticosteroides, lo que da como resultado que se desarrollen toxicidades significativas relacionadas con el tratamiento durante el período de terapia. Estos resultados de la terapia hematológica pueden afectar negativamente la calidad de vida relacionada con la salud (Myers., et al., 2014).

Desde el momento del diagnóstico de LLA en el niño se producen una serie de cambios importantes en su vida que se asocian con pasar largos y frecuentes períodos de hospitalización donde será sometido a diferentes procedimientos invasivos, como la quimioterapia, radioterapia y en algunos casos el trasplante de médula ósea (Myers, et al., 2014).

Debido a la intensidad del tratamiento con quimioterapia, el niño presenta como efecto colateral de la terapia una serie de cambios físicos como pérdida/ganancia de peso, alopecia, síndrome de Cushing, que marcan el transcurso de la enfermedad, ocasionando un rechazo de su imagen hasta el proceso final de aceptación de sí mismo y de la enfermedad. Además de que están inmunodeprimidos, por lo que su medio ambiente se ve limitado prácticamente al entorno familiar (Bragado, Hernández-Lloreda, 2008).

La hospitalización por quimioterapia conduce a problemas como la alienación social y la soledad. Para un niño, es probable que la calidad de vida se vea comprometida por el dolor de la enfermedad y el tratamiento, la falta de energía para disfrutar de las actividades

cotidianas y los temores sobre el futuro (Greenberg, Kazak, Meadows, 2008).

En diversos estudios se hace mención que las alteraciones psicológicas y cognitivas que presenta el paciente pediátrico con LLA, como consecuencia del tratamiento y los ingresos y egresos hospitalarios, repercuten en su desarrollo normal (Zeltzer., et al. 2009, Forastiere, et al. 2009).

4.2 Causas de la depresión en pacientes oncológicos

Se ha reportado que la depresión es uno de los trastornos psiquiátricos más comunes del cáncer pediátrico (Goldman et al., 2006, Cavuşoğlu, 2001), En 2019, la tasa de incidencia de depresión por cada 100,000 niños y adolescentes en el mundo entre 5 y 14 años fue de 524.05 (Global Burden of Disease, 2019). La depresión está causada por la pérdida de la sensación de normalidad debido a la enfermedad y a los efectos secundarios del tratamiento a largo plazo. La depresión en los niños con cáncer suele expresarse como un sentimiento de tristeza y, con menos frecuencia, como anorexia y disminución del ánimo para realizar actividades (Lovejoy, Matteis. 1997, Essen., et al., 2000, Hernández Pérez, Rabadán Rubio, 2009). Hasta ahora, los pocos estudios que abordan los cambios psicológicos en niños con cáncer, reportan altos niveles de ansiedad, depresión y baja autoestima (Bragado, Hernández-Lloreda, 2008). Todos los cambios psicológicos del niño a corto o largo plazo afectarán a su vida cotidiana, como la comprensión de la enfermedad y los procedimientos a los que se va a someter. En población pediátrica española se reportó que entre un 10% y un 38% de los menores oncológicos presenta indicadores de alteraciones psicológicas moderadas o graves. Mientras que entre un 6% y un 24% presentó indicadores de psicopatología leve (Durá, Hernández, López, 2009).

La leucemia linfoblástica y su tratamiento tienen fuertes implicaciones emocionales en los niños y los adolescentes, ya que suelen ser largos e intensivos y requieren de numerosos cuidados en el hogar (Cassem, Brace, 1999). La respuesta emocional frente al diagnóstico se presenta en tres fases: una fase inicial en la que el individuo reacciona con incredulidad o rechazo y desesperación; sigue una fase de disforia, durante la cual los pacientes están ansiosos y presentan un estado de ánimo depresivo, anorexia, insomnio, irritabilidad, concentración deficiente y alteración de las actividades cotidianas; y, por último, una fase de

adaptación donde los pacientes se ajustan a la nueva información, y poco a poco se reincorporan a sus actividades cotidianas. Sin embargo, algunos pacientes no se adaptan adecuadamente y continúan con síntomas depresivos, por lo que poseen mayor probabilidad de presentar trastornos del estado de ánimo (Cassem, Brace, Espada. 2004, Cassem, Brace. 1999). La depresión es un trastorno frecuente en los niños hospitalizados y se caracteriza por un conjunto de síntomas, entre los que predominan los de tipo afectivo (tristeza patológica, desesperanza, apatía, anhedonia, irritabilidad, sensación subjetiva de malestar), pero también se pueden presentar síntomas cognitivos, volitivos y físicos y un porcentaje importante de depresión en grado severo (Del Barrio, 2005; Rivas-Molina, et al. 2015). La depresión se relaciona fuertemente con la falta de cumplimiento al tratamiento, lo cual se asocia con mayor morbilidad y tiempo de estancia hospitalaria. Además, interfiere en la función del sistema inmunológico y reduce las posibilidades de supervivencia (Oliveira, Bandim, Cabral Filho. 2009).

4.3 Estudios sobre depresión en niños con leucemia linfoblástica aguda

La depresión es uno de los trastornos psiquiátricos más comunes del cáncer pediátrico (Goldman et. al., 2006, Cavuşoğlu, 2001). Como se mencionó anteriormente, la depresión en los niños con cáncer, suele expresarse como un sentimiento de tristeza y, con menos frecuencia, como anorexia y disminución del ánimo para realizar actividades (Lovejoy, Matteis, 1997, Hernández, Rabadán, 2009). Los estudios que han abordado los cambios psicológicos en niños con LLA, reportan niveles altos de ansiedad, depresión y baja autoestima (Bragado, Hernández-Lloreda. 2008). EL estudio de Liu y cols. (2018) en niños y adolescentes sobrevivientes de LLA evaluando la asociación entre los desórdenes psiquiátricos y síntomas conductuales con el tratamiento de quimioterapia, reportan tasas altas de trastornos obsesivo compulsivo (10.3% vs 2%), también en trastorno opositorista desafiante (16.0 vs 9.5%), pero tasas más bajas de trastorno de conducta (0.6 vs 10.9%), y de trastorno depresivo mayor (1.3% vs 15.4%) en comparación con las tasas de la población general de adolescentes y adultos jóvenes. Los autores no encontraron asociación entre el tratamiento de quimioterapia y los síntomas de depresión y trastornos psiquiátricos. Sus resultados son consistentes con aquellos reportados por el Grupo de Cáncer Infantil (Myers,

et al., 2014). La falta de asociación entre el tratamiento de quimioterapia, los síntomas conductuales y los trastornos psiquiátricos del niño sugiere que la experiencia del cáncer (por ejemplo, las hospitalizaciones recurrentes y los procedimientos dolorosos) y no el tratamiento en sí, puede contribuir al desarrollo de los problemas conductuales y emocionales (Robb, Hanson-Abromeit, 2014).

Por su parte Sharan y cols. (1999) evaluaron en un grupo de 30 pacientes con diagnóstico de LLA la frecuencia de desórdenes psiquiátricos utilizando como instrumento la escala de depresión CDRS (Children's Depression Rating Scale por sus siglas en inglés). El diagnóstico psiquiátrico fue confirmado en una tercera parte de la muestra evaluada. Los autores reportaron que el grupo de niños con LLA y desórdenes psiquiátricos presentó puntuaciones más altas en relación a la gravedad de la depresión, ansiedad, trastorno de conducta y síntomas psicóticos con respecto al grupo de niños con LLA sin este diagnóstico. Los investigadores concluyen que la experiencia de vivir con LLA es estresante, que coloca al niño en un mayor riesgo de desarrollar alteraciones psiquiátricas en comparación con los niños que presentan enfermedades físicas leves.

Myers y cols. (2014) evaluaron prospectivamente el funcionamiento emocional y conductual de niños con LLA durante el primer año de terapia. Las puntuaciones medias para depresión fueron significativamente más altas en los niños con LLA al mes del diagnóstico (21.7%, $p=0.022$), seis (28.6%, $p<0.001$) y doce meses (21.1%, $p=0.032$) comparados con el grupo control. Los síntomas depresivos son un problema importante desde el primer mes de terapia hasta los 12 meses posteriores al diagnóstico. Los investigadores reportan que la dinámica familiar es un predictor importante del funcionamiento emocional de los niños. Los resultados del estudio resaltan la importancia de identificar tempranamente trastornos psiquiátricos como la depresión y la necesidad de un diagnóstico y una intervención oportuna para evitar a largo plazo trastornos conductuales y emocionales en esta población que incidan en su calidad de vida (2014). Estas observaciones son consistentes con el estudio realizado por Batson y cols. (2016), que reportó en 160 niños con LLA (2-9 años) durante un seguimiento de más de 3 años que al mes de diagnóstico, seis, doce y 33-45 meses, los niños presentaron puntuaciones significativamente altas para depresión con respecto a la población abierta. Los autores señalan que en aquellos niños con síntomas de depresión a los seis meses del diagnóstico tuvieron un riesgo mayor de presentar depresión después del tratamiento

(OR=7.88, 95% CI, 2.61-23.81, p=0.0002). Farhangi y su grupo de investigación (2015) evaluando la gravedad de la ansiedad, depresión y problemas de comportamiento en niños de siete a diecisiete años con LLA reportan una alta prevalencia de desórdenes psiquiátricos en esta población (59.5%). Sin embargo, no encontraron ninguna asociación entre el tipo de tratamiento, la edad, el sexo, la evolución de la enfermedad y los síntomas de depresión.

4.4. Vitamina D y depresión.

La depresión es una enfermedad mental común e incapacitante, con prevalencia en todo el mundo, en todas las edades, géneros y razas. En 2015, el 4.4% de la población mundial padecía depresión (Benjet, et al. 2005). Esta afección se asocia con un aumento de la morbi-mortalidad, un mayor riesgo de accidente cerebrovascular, eventos cardiovasculares y suicidio, así como trastornos relacionados con el estilo de vida como la diabetes e hipertensión (Lett, et al. 2004; Castillo–Quan, 2010; Scott, 2019).

Dado el escenario anterior, constantemente se exploran opciones terapéuticas para su abordaje. De ahí, que, en el último cuarto de siglo, la atención de la investigación se ha centrado cada vez más en la inflamación como uno de los posibles mecanismos fisiopatológicos de la depresión (Kohler, Krogh, Mors, Benros, 2016; Menon, Ameen, 2017). Paralelamente a esto, el papel de la vitamina D en la depresión también ha recibido una atención cada vez mayor en la investigación. Actualmente, existen al menos tres líneas de evidencia para apoyar esta asociación: 1) una mayor expresión específica de la región de los receptores de vitamina D (VDR, por sus siglas en inglés) en áreas del cerebro (cortezas prefrontal y cingulada) que se sabe desempeñan un papel clave en la regulación del estado de ánimo. 2) El papel modulador propuesto para la vitamina D entre depresión e inflamación (mecanismo inmunomodulador) y, por último, recientemente la atribución de propiedades neuroprotectoras de la vitamina D y sus propiedades antiinflamatorias (Buell, Dawson-Hughes, 2008; Song, Wang, 2011), (Figura 1).

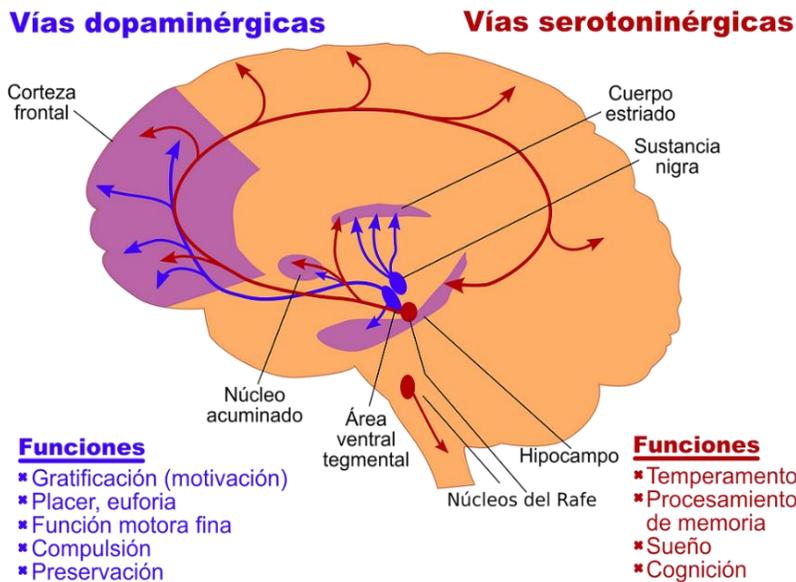


Figura 1: Asociación entre la vitamina d y sus receptores en áreas del cerebro como la corteza frontal y la amígdala. (Brewer, 2001)

La evidencia apoya claramente una relación entre la vitamina D y la depresión, aunque se puede cuestionar la direccionalidad de la asociación. Los vínculos biológicos entre los dos pueden explicarse, como se ha mencionado anteriormente sobre la base de su función homeostática, inmuno-moduladora y neuroprotectora de la vitamina D.

Actualmente se reconoce, que la vitamina D juega un papel importante en la homeostasis del calcio y del fósforo (Song, Wang. 2011), la salud ósea (Figura 2) y de diferentes funciones a nivel celular y neuromuscular (Song, Wang. 2011).

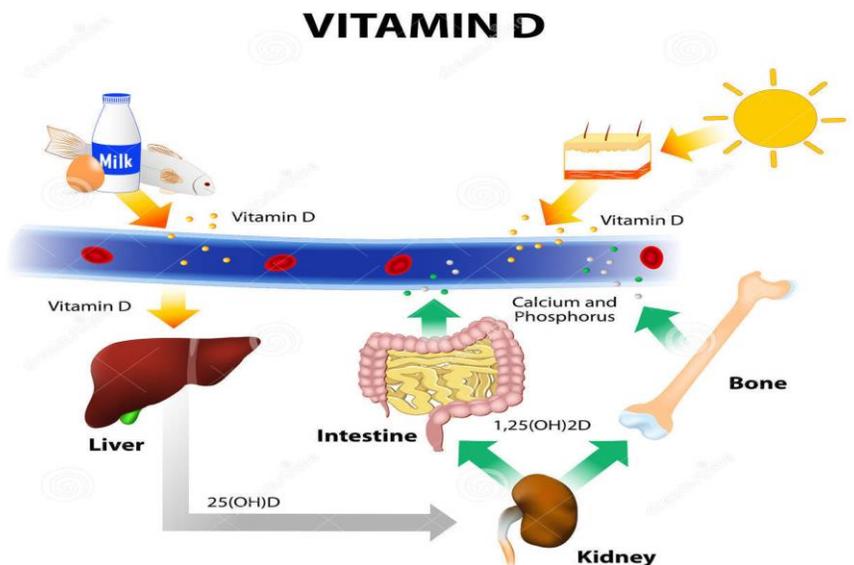


Figura 2: Mecanismo de la vitamina D en el cuerpo humano (Holick, 2011)

La vitamina D y sus receptores se expresan en el cerebro, (Miller, Raison, 2016; Muthuramalingam, Menon, Rajkumar, Negi, 2016), debido a su acción pleiotrópica, también se le ha relacionado e involucra en diferentes vías de señalización y neurobiológicas (Miller, Raison, 2016), las cuales pueden afectar la salud mental. El metabolito activo 1,25(OH)₂D₃ modula la diferenciación y la maduración de las neuronas dopaminérgicas (Drevets, Price, Furey, 2008), y afecta las concentraciones de serotonina en el cerebro (Miller, Raison, 2016; Muscogiuri, et al. 2015) (Figura 1). Concentraciones bajas de vitamina D se han asociado con un amplio rango de efectos adversos neuropsiquiátricos (Wierzbicka, et al. 2016; Oliveira, Bandim, Cabral Filho, 2009). En particular, diferentes estudios epidemiológicos, poblacionales y clínicos han mostrado una asociación entre los niveles séricos de 25(OH)D₃ con un estado de ánimo deprimido (Buell, Dawson-Hughes, 2008; Wierzbicka, et al. 2016, Milaneschi, et al., 2014), sugiriendo que niveles de vitamina D sub-óptimos puede precipitar desórdenes mentales (Eskandari, et al., 2007) y la corrección a niveles séricos óptimos puede fomentar la salud mental y potencialmente una opción de tratamiento. Sin embargo, la definición de niveles óptimos de vitamina D permanecen controversiales y en discusión (Zhou, Shao, Gan, Fang, 2019), considerando que todos los puntos de corte establecidos actualmente están relacionados con variables de medición relacionadas con la salud ósea

(Ganji, et al. 2010), sin evidencia disponible con respecto a un nivel óptimo para la salud mental (Miller A, Raison. 2016). Hollick (2020) define niveles de 25(OH)D₃ >50 nm/L (20 ng/mL) como suficiente, mientras que los niveles de 30 a 50 nm/L o < 30 nm/L se clasifican como inadecuados o deficientes respectivamente.

En general diferentes factores, ambientales, como la estacionalidad pueden estar afectando el estado de la vitamina D; (Buell, Dawson-Hughes, 2008; Jorde, et al., 2008). Sus niveles también se ven influenciados por factores genéticos (Jorde, et al., 2008; Kjærgaard, et al. 2012). Ganji y cols. (2010), por ejemplo, durante el desarrollo de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de los Estados Unidos de América (NHANES III), exploraron la asociación entre la vitamina D sérica y depresión, utilizando el Programa de entrevistas de diagnóstico desarrollado por el Instituto Nacional de Salud Mental (DIS). La evaluación para el diagnóstico de depresión incluyó una muestra de 7,970 individuos de 15 a 39 años. Los participantes sin mediciones de vitamina D, de las variables de depresión y confusión fueron excluidos del análisis final. La deficiencia de vitamina D fue considerada < 50 nm/L, insuficiencia 50-75 nm/L y suficiencia > 75 nm/L. El análisis de regresión no ajustado mostró que un score > 2 para depresión se asoció con las concentraciones de vitamina D (OR: 1.43; p = 0.022) y el estado de depresión actual (OR: 2.01; p < 0.001). Cuando se ajustó por las variables confusoras (edad, sexo, raza, etnia, ingreso, suplementación con vitaminas y minerales, el uso de medicamentos, localización geográfica rural/urbana, el IMC (índice de masa corporal y creatinina sérica), en el modelo multivariado, sólo se encontró una asociación significativa entre la vitamina D sérica y el estado de depresión actual (OR: 1.85; p= 0.021). Los autores concluyen que la probabilidad de presentar depresión en una persona con deficiencia de vitamina D es significativamente mayor en comparación con aquellos con un nivel suficiente de vitamina D; sin embargo, se desconoce si la deficiencia de vitamina D conduce a la depresión o la depresión conduce a la deficiencia de vitamina D.

Es importante identificar a la población vulnerable que se encuentren en riesgo de deficiencia o depresión, para intervenir de manera temprana, debido a que estas dos condiciones impactan de manera negativa en la salud a largo plazo (Ganji, et al. 2010).

El análisis sistemático realizado por Spedding y cols. (2014), sobre vitamina D y depresión para estimar el efecto de la suplementación de la vitamina D sobre depresión, analizó la evidencia de ensayos clínicos aleatorizados, el tipo de población evaluada, la dosis de

suplementación, la calidad metodológica y la influencia de “defectos biológicos” (biological flaws) de los estudios (que no mejoraran el estado de vitamina D, cuando no se midió la vitamina D en la medición basal en la mayoría de los participantes y que los niveles de vitamina 25(OH)D₃ indicará suficiencia y no insuficiencia). La población de los estudios analizados fue diversa y con diferentes alteraciones clínicas (depresión, desorden afectivo estacional, obesidad, tensión post menstrual y pacientes hospitalizados) (Jorde, et al., 2008). El rango de las dosis administradas varió de vitamina D fue de 400 UI->18,000 UI. El tiempo de administración fue variable, fluctuando entre los cinco días y los 3-5 años (Lansdowne, Provost. 1998; Sanders, et al., 2011).

El meta análisis de Spedding y cols., sin considerar la influencia de los defectos biológicos, demostró que aquellos estudios que habían suplementando con dosis de vitamina D \geq 800 UI diarias para corregir su deficiencia disminuyeron los síntomas de depresión, mostrando un efecto favorable en el manejo de ésta y un cambio en la concentración sérica de vitamina D. El efecto de tamaño fue comparable a la de la medicación con antidepresivos (fluoxetina) (Belcaro, 2010). Sin embargo, el meta-análisis considerando el peso de los “defectos biológicos” presentó un resultado negativo (Spedding, 2014).

Menon y cols. (2017), describen mediante una revisión narrativa la evidencia que existe entre la asociación de la suplementación con vitamina D y depresión. Los autores analizan a la población, separando a aquellos estudios de suplementación en adultos, niños y adolescentes y diferentes etapas fisiológicas de la vida que se han relacionado frecuentemente con síntomas de depresión como son el embarazo y el postparto. El ensayo clínico llevado a cabo en un grupo de mujeres iraníes, durante el embarazo tardío recibiendo 2,000 UI de vitamina D, demostró una disminución de la depresión perinatal. Todos los estudios analizados reportan que los individuos con depresión tienen niveles de vitamina D bajos, comparado con los controles y aquellos con los niveles más bajos de vitamina D tienen el riesgo más alto de depresión (OR 1.31, IC 95% 1.00 - 1.71). Los autores reportan que, en población adulta, los ensayos clínicos (Khoraminy, et al., 2013; Mozaffari-Khosravi, et al., 2013; Wang, et al., 2016) que han evaluado la eficacia de la suplementación con vitamina D, demuestran un efecto favorable sobre la depresión. También señalan que la disminución de los síntomas de depresión, en los pacientes suplementados, parece variar dependiendo de ciertas consideraciones metodológicas (Azzam, et al., 2015), que la evidencia proviene en su

mayoría de estudios de corte transversal, de cohorte, casos y controles y muy pocos ensayos clínicos y que la direccionalidad aun no puede ser contestada (Khoraminy, et al., 2013).

En contraposición el meta-análisis de Gowda y cols. (2015), para estimar el efecto de la suplementación de vitamina D y la disminución de los síntomas depresivos en individuos adultos ≥ 18 años diagnosticados con depresión, no encontró evidencia de la eficacia de la vitamina D en el mejoramiento de la depresión en adultos (diferencia de la media estandarizada = 0.28; IC 95%, 0.14-0.69; $p = 0.19$). Estos resultados son consistentes con los reportados por dos meta análisis previos, donde el análisis agrupado no mostró ninguna reducción significativa de los síntomas de depresión después de la suplementación de vitamina D (Shaffer, et al., 2014; Li, 2014).

Los autores señalan que se debe considerar la influencia de las características metodológicas de los estudios incluidos en el resultado final del meta-análisis. En primer lugar, los participantes en la mayoría de los estudios presentaban un diagnóstico de depresión leve a la medición basal (Beck score < 13) y muy pocos fueron diagnosticados clínicamente como depresivos. Lo anterior indica que la vitamina D tiene efecto sobre los individuos clínicamente deprimidos, pero no en aquellos participantes sanos. En segundo lugar, en los estudios de tipo longitudinal han demostrado que los niveles bajos de vitamina D se asocian con el desarrollo de depresión a lo largo del tiempo (Milaneschi. 2010; May, 2010). Sin embargo, el meta-análisis de Ju, Lee y cols., (2013) reporta una relación inversa entre los niveles de 25(OH)D₃ y el riesgo para depresión. Por otra parte, se ha propuesto que la depresión se asocia con un incremento de los marcadores de inflamación (Humble. 2010); mientras que la vitamina D regula a la baja a los mediadores de la inflamación como el factor nuclear- κ B que se ha asociado al estrés psicosocial y depresión (McCann, Ames. 2008). De ahí que se establece que en aquellos individuos con niveles séricos bajos de 25(OH)D₃, la suplementación con vitamina D pudieran tener un efecto mayor sobre la depresión.

Esto es relevante, respecto a los resultados negativos de Gowda y cols., ya que los autores sólo incluyen en el análisis dos estudios dónde los participantes presentaban valores de insuficiencia de vitamina D en el momento basal. Como tercer y cuarto punto los autores del meta análisis indican que la variabilidad en la dosis de vitamina D administrada y el tiempo de seguimiento pueden no ser suficientes para determinar cambios significativos en los síntomas depresivos entre los participantes. Los autores sugieren la necesidad de realizar

ensayos clínicos a futuro que incluyan individuos con depresión y presenten niveles séricos bajos de vitamina D para determinar la eficacia de la misma en el tratamiento de la depresión (Gowda, et al. 2015).

4.5. Estudios de vitamina D en niños y adolescentes con trastornos de la salud mental

Los estudios que han evaluado la relación de los niveles de vitamina D y depresión, en su mayoría provienen de población adulta. Aunque los resultados de estos estudios no son directamente transferibles a niños y adolescentes, pudieran ser considerados para futuros estudios sobre depresión en esta población. El análisis sistemático de los resultados de diferentes estudios transversales, longitudinales y ensayos controlados aleatorizados (ECA) apoyan el papel de la vitamina D en la patogénesis de diferentes alteraciones psiquiátricas y la salud mental de niños y adolescentes (Föcker, et al., 2017). Los principales desórdenes mentales analizados en los niños y adolescentes fueron trastornos del déficit de atención e hiperactividad (TDAH) (Kamal, Bener, Ehlayel, 2014; Meyer, 2016) autismo, (Meyer, 2016, Saad, et al., 2016, Feng, et al., 2016) depresión (Polak, et al., 2014), enuresis nocturna (Li, et al., 2014), problemas emocionales y conductuales (Tolppanen, et al., 2012; Sullivan, et al., 2013) y otros desórdenes psiquiátricos en general. Sólo el 60% de los estudios transversales utilizó instrumentos psicológicos estandarizados y en trece de los estudios, la concentración promedio de 25 (OH)D₃ reportada fue < 50 nmol /L. Por otra parte, en aquellos ensayos no controlados reportaron un efecto positivo de la suplementación con vitamina D en las respectivas puntuaciones de los de síntomas evaluados.

Los autores concluyeron que, los ECA dirigidos a evaluar los efectos de la vitamina D de los trastornos mentales bien definidos en la infancia y la adolescencia son relevantes para aclarar el posible potencial terapéutico de la suplementación con vitamina D. Estos estudios deben enfocarse, en primer lugar, en aquellos pacientes con deficiencia de vitamina D al inicio del estudio y en segundo lugar, a administrar una dosis suficiente del suplemento que cambie sustancialmente los niveles de vitamina D, lo que representa un desafío debido a la falta de conocimiento sobre cuál es la dosis adecuada de vitamina D que impacte en la salud mental (Föcker, et al., 2017).

Goran y cols. (2012), examinaron un grupo de 54 adolescentes deprimidos (37 niñas y 17 niños, con edad promedio 16 ± 1.8 años). De la muestra analizada 19 (35%) fueron diagnosticados con depresión moderada y 35 (64%) con depresión grave. Entre los criterios evaluados para depresión severa se consideró el pensamiento suicida (ideación suicida) y los intentos de suicidio; el tratamiento estándar fue psicoterapia o asesoramiento de apoyo y en algunos casos, también medicación, como metilfenidato, fluoxetina y duloxetina. En los pacientes con niveles por debajo de 60 nmol/L ($n = 48$) se recomendó una dosis diaria de 4,000 UI/ de vitamina D₃ por un mes, seguida de 2,000 UI por los siguientes dos meses. Para evaluar el efecto de la suplementación con vitamina D, se utilizaron la escala de bienestar de la OMS-5 (WHO-5 por sus siglas en inglés) y la escala MFQ-S (Mood Feelings Questionary-Shorth versión por sus siglas en inglés). Los resultados arrojaron que el 11% de los pacientes fueron diagnosticados con deficiencia severa de vitamina D (< 25 nmol/L 25 OH D₃), con riesgo de presentar alteraciones en la densidad mineral ósea. Los niveles de 25(OH)D₃ incrementaron significativamente de 41 ± 15 nmol/L previo a la suplementación a 91 ± 25 nmol/L después de la suplementación. Los niveles basales de 25(OH)D₃ se correlacionaron positivamente con el bienestar al inicio del estudio de acuerdo a la puntuación de la OMS-5 ($r = 0,42$, $p < 0,05$). Después de la suplementación, se observó una mejoría significativa en los niños, ya que se observó una disminución en los síntomas de depresión ($p < 0.001$), irritabilidad ($p < 0.05$), cambios de humor ($p < 0.01$), dificultad para dormir ($< p 0.01$) y habilidad para concentrarse ($p < 0.05$). El análisis de los cambios de humor y sentimientos (MFQ-S) mostró una disminución significativa en el score de 14.7 indicando depresión a 7.1 que se asocia con un valor por abajo del umbral de depresión ($p < 0.05$) (Högberg, et al. 2012).

En relación a los ensayos clínicos sólo reporta el trabajo de Azzam y cols. (2015), en niños y adolescentes con autismo. La muestra de 21 niños fue asignada aleatoriamente a uno de los dos grupos de estudio: el grupo de niños suplementados ($n = 10$) recibió 2,000 UI de vitamina D₃ por seis meses y se comparó con un grupo de niños no suplementados ($n = 11$) pareados por edad, etnia, estado socio-económico.

A diferencia de los estudios observacionales, los resultados del ensayo clínico controlado aleatorizado no reportan un efecto significativo de la suplementación con vitamina D sobre el score del inventario del espectro autista (cuestionario). Los autores mencionan que una

limitación del estudio fue que los niveles iniciales de 25(OH)D₃ fueron más bajos en el grupo de suplementación, incluso después de los 6 meses de la intervención, los niveles no fueron más altos en el grupo suplementado que en el grupo control (Azzam, et al. 2015).

Dado el incremento en la evidencia observacional de diferentes estudios que sugieren un efecto positivo entre la suplementación de vitamina D y la salud mental y la falta de ensayos clínicos aleatorizados en la población pediátrica, Focker y cols. (2018), en un grupo de niños y adolescentes (n= 200) de 11 a 18.9 años en tratamiento psiquiátrico por depresión, se encuentra evaluando el efecto de suplementación de la vitamina D en pacientes con deficiencia de vitamina D (<30 nm/L, equivalente <12 ng/mL) comparado con un grupo de pacientes sin recibir la suplementación. La dosis administrada consistió de 2,640 UI de vitamina D, durante 28 días. Es importante señalar que la evaluación del estado de la vitamina D no es parte del diagnóstico de rutina. El diagnóstico para depresión se realizó utilizando el cuestionario de autoinforme Beck II. Actualmente el ensayo se está realizando y se encuentra registrado en la plataforma “The German Clinical trial Registry Code DRKS00009758”.

Más recientemente Głabskay cols. (2021), reportan los resultados de una revisión sistemática sobre la influencia de la ingesta de vitamina D y la salud mental de niños y adolescentes, confirmando que la ingesta o suplementación de vitamina D tiene un efecto potencialmente positivo sobre la salud mental de niños y adolescentes.

4.6 Deficiencia de Vitamina D y leucemia linfoblástica aguda

La vitamina D tiene un papel bien conocido en el mantenimiento de la homeostasis del calcio y la salud ósea. En lo que respecta a la vitamina D, su acción no sólo está relacionada con el metabolismo óseo y el equilibrio fósforo/calcio sino también con efectos importantes en múltiples tipos celulares y más recientemente con la depresión (Menon, Ameen, 2017; Föcker, et al., 2017).

La vitamina D₃, o calciferol se obtiene principalmente de dos fuentes básicas: la dieta (10%) y la producción endógena por conversión fotoquímica a partir de 7-dehidrocolesterol en la epidermis (90%). Esta síntesis endógena se induce por la exposición de la piel a los rayos ultravioleta B (UVB) de la luz solar, que generan la conversión del 7 hidrocolesterol a previtamina D₃, y posteriormente a vitamina D₃. Específicamente el 7 hidrocolesterol pasa

a ser vitamina D3 (colecalfiferol) y el ergosterol pasa a ser vitamina D2 (ergocalciferol). La forma natural de vitamina D de los animales y la forma que se sintetiza en la piel humana es el colecalfiferol (vitamina D3). La 25 hidroxivitamina D3 (calcidiol o hidroxicalciferol) es la principal forma circulante de vitamina D, y por lo tanto el mejor indicador de los niveles de esta vitamina. La 25-dihidroxivitamina D3, es esencial para el desarrollo y mantenimiento del esqueleto ya que influye en el desarrollo de la placa de crecimiento y el control de la homeostasis ósea, regulando el equilibrio entre la formación ósea osteoblástica y la resorción ósea osteoclástica (Atkinson. 2008).

En el paciente pediátrico con LLA es probable que una baja densidad mineral ósea (DMO) se deba al menos en parte por una baja exposición a los rayos UVB y a una deficiencia/insuficiencia de vitamina D (Atkinson, 2008). Con respecto, a pacientes con LLA, Hun Ju Lee y cols. (2011) evaluaron la concentración de vitamina D en 97 pacientes con leucemia aguda, reportaron que un 35% presentaron niveles insuficientes de vitamina D (20-31.9 ng/ml) y un 30% fueron clasificados como deficientes (< 20 ng/ml).

En otro estudio, Thomas y cols. (2011), observaron que los niveles más bajos de 25 (OH)D₃ circulante se relacionaban con una etapa progresiva de la enfermedad y una mala respuesta a la terapia. Los autores señalan que la concentración sérica de 25 (OH)D₃ es un marcador potencial de pronóstico en pacientes con leucemia (Xavier, Youcef, Najeeb, Giovanna, 2011). Sin embargo, la información acerca de las concentraciones de vitamina D en el paciente pediátrico con LLA, es limitada. Simmons y cols. (2011), en una cohorte de 75 niños y adolescentes sobrevivientes de LLA, recibiendo terapia convencional (mediana de edad, 14.5 años [11.6, 16.7]) o tratados con trasplante de células madre (mediana de edad, 15.6 años [12.5, 17.2]), encontraron que en el 53% de los pacientes presentaron niveles insuficientes de vitamina D (15-29 ng/dl) y 12% fueron deficientes (<15 ng/dl). Esta deficiencia/insuficiencia de vitamina D en los sobrevivientes de LLA fue similar a la reportada en población pediátrica abierta de los Estados Unidos. La deficiencia/insuficiencia de vitamina D puede resultar en hiperparatiroidismo secundario, lo cual provoca un aumento en la actividad osteoclástica, y por lo tanto se activa la resorción de hueso (Bowden, Robinson, Carr, Mahan, 2008).

Bajo este contexto, es de nuestro interés explorar la prevalencia de depresión y su relación entre la gravedad de la sintomatología depresiva y los niveles circulantes de vitamina D en una muestra de pacientes pediátricos con el diagnóstico de LLA.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La depresión es uno de los trastornos psiquiátricos más comunes del cáncer pediátrico, problema originado en parte por la pérdida de la sensación de normalidad debido a la enfermedad y a los efectos secundarios del tratamiento a largo plazo.

Hasta ahora, los pocos estudios que han abordado los cambios psicológicos en niños con LLA, reportan niveles altos de depresión (21.7%, 28.6% y 21.1% a los 30 días, 6 meses y un año post diagnóstico respectivamente).

Por otro lado, resultados de diferentes investigaciones sugieren una relación entre los niveles de insuficiencia y suficiencia de vitamina D en diferentes condiciones de salud mental.

Para nuestro conocimiento los estudios que han evaluado los niveles de vitamina D y su relación con sintomatología depresiva se han limitado a evaluar en su mayoría a adultos con depresión y a niños y adolescentes con diagnósticos de déficit de atención e hiperactividad, autismo y depresión en población abierta.

Bajo este contexto, es de nuestro interés explorar la prevalencia de depresión, la gravedad de la sintomatología depresiva y los niveles circulantes de vitamina D en una muestra de pacientes pediátricos con el diagnóstico de LLA.

6. JUSTIFICACIÓN

La Ciudad de México tiene una de las tasas de mayor incidencia de leucemia reportadas en el mundo, al ubicarse entre 55 a 59 casos por cada millón de niños menores 14 años y representa la segunda causa de muerte en el grupo de 5 a 14 años.

Estudios previos reportan niveles altos de ansiedad, depresión y baja autoestima en el paciente pediátrico con LLA y niveles séricos de insuficiencia de vitamina D.

Estudios epidemiológicos, poblacionales y clínicos realizados en diferentes grupos de trastornos neuropsiquiátricos señalan una asociación entre los niveles séricos de 25(OH)D₃ con un estado de ánimo deprimido, sugiriendo que niveles de vitamina D sub-óptimos puede precipitar desórdenes mentales y la corrección a niveles séricos óptimos puede fomentar la salud mental y potencialmente una opción de tratamiento.

La información que derive de este estudio servirá de base para proponer estrategias de abordaje del paciente pediátrico-hematológico con depresión, que permitan mejorar su salud mental para prevenir o minimizar el riesgo de comorbilidades asociadas con los sentimientos de culpa, la falta de autoestima, sentimientos de desesperanza y suicidio y simultáneamente incidir en su estado de vitamina D, a fin de mejorar su calidad de vida.

6.1 Pregunta de investigación

¿Cuál es la frecuencia y la relación entre los niveles séricos de vitamina D y la gravedad de depresión (leve, moderada o grave) en una muestra de niños con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda *de novo*, en mantenimiento y vigilancia?

7. OBJETIVO GENERAL

Describir y comparar los niveles séricos de vitamina D y su relación con la gravedad de la depresión en niños con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda *de novo*, en mantenimiento y vigilancia.

7.1. Objetivos Particulares

- Identificar la frecuencia de sintomatología depresiva y gravedad en un grupo de niños con leucemia linfoblástica aguda *de novo*, en mantenimiento y vigilancia
- Determinar el estado de nutrición de vitamina D en un grupo de niños con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda *de novo*, en mantenimiento y vigilancia.
- Comparar la frecuencia de sintomatología depresiva y deficiencia de vitamina D entre los grupos de tratamiento.
- Determinar la relación entre los niveles séricos de vitamina D y la gravedad de la depresión (leve, moderada o grave) en niños con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda *de novo*, mantenimiento y vigilancia.

7.2 Hipótesis

En niños que presenten puntajes mayores para sintomatología depresiva, habrá una relación inversa con los niveles séricos de 25(OH)D₃.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

8.1 Diseño del estudio

Estudio transversal, analítico.

8.2 Población de estudio

Pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda *de novo*, en mantenimiento y vigilancia, atendidos por el Servicio de Hematología y Salud Mental de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI.

8.3 Criterios de selección

8.3.1 Inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico clínico, histológico y morfológico de LLA en tratamiento (diagnóstico *de novo*, mantenimiento y vigilancia)
2. Pacientes con capacidad cognitiva normal, que les permita responder el cuestionario
3. Pacientes $\geq 7 \leq 15$ años
4. Pacientes cuya participación se obtuvo por medio de consentimiento y asentimiento informado por escrito (niños mayores de 8 años)

8.3.2 Exclusión

1. Pacientes en recaída

8.3.3 Eliminación

1. Pacientes con cuestionario incompleto
2. Pacientes con cuestionario completo, pero sin muestra de sangre para el análisis de vitamina D.

8.3.4 Tamaño de muestra

El cálculo para el tamaño de muestra se realizó asumiendo que aquellos pacientes con mayor sintomatología depresiva tendrán niveles de vitamina D bajos (<20 ng/ml). Para evaluar la intensidad de la relación lineal entre estas variables, el tamaño del efecto se estimó con un coeficiente de correlación $r = 0.40$, un valor de $\alpha = 0.05$ y de $\beta = 0.20$. Tomando como referencia el trabajo de Karabel M y cols. (2016), que reportan una correlación negativa entre los niveles de vitamina D y la puntuación de depresión en un grupo de adolescentes con depresión ($r = -0.368$; $p = 0.03$). Con estos valores fueron necesarios 47 pacientes con leucemia linfoblástica aguda por etapa de estudio (*de novo*, mantenimiento y en vigilancia).

8.3.5 Tipo de muestreo

Muestreo no probabilístico por conveniencia.

8.3.6 Definición de variables

<i>Variable independiente</i>	<i>Definición conceptual</i>	<i>Definición operacional</i>	<i>Tipo de variable y nivel de medición</i>
Depresión	Trastorno del estado de ánimo en las personas, que provoca síntomas que van desde el cómo sienten, piensan y manejan sus actividades diarias tales como dormir, comer o trabajar. Su diagnóstico requiere de síntomas como sentimientos de desesperanza,	Para fines de este estudio la depresión se evaluó utilizando el Inventario de Depresión para Niños (Child Depression Inventory, [CDI] por sus siglas en inglés), diseñada por Kovacs para población infantil (Kovacs 2003; 2004). De acuerdo con el instrumento, el punto de corte para considerar depresión fue a partir de una puntuación mayor o igual a 18 que posteriormente se transformó a percentiles por edad y sexo. El instrumento	Variable cualitativa, ordinal. Gravedad de la depresión: No hay presencia de síntomas depresivos. Dentro de los límites normales: percentil 1- 85. 2) Presencia de síntomas depresivos leves: percentil 90-95. 3) Presencia de síntomas depresivos. Depresión marcada o severa: Percentil 96-99

	pesimismo, sensación de culpa, dificultad para conciliar el sueño, durante al menos dos semanas (Pan. 2009).	presenta tablas de baremos en diferentes categorías para clasificar la depresión: 1) sin síntomas de depresión 2) sintomatología leve 3) sintomatología severa	
Disforia	El estado de ánimo disfórico es la expresión de tristeza, soledad, desdicha, indefensión y/o pesimismo, lo que lleva al niño o adolescente a manifestar cambios en su estado de ánimo, con presencia de mal humor e irritabilidad, llorando o enfadándose con facilidad.	Para fines de este estudio la disforia forma parte del Inventario de Depresión para Niños (Child Depression Inventory, [CDI] por sus siglas en inglés), La dimensión de Disforia es evaluada por los ítems 1, 2, 3, 4, 6, 10, 11, 12, 16, 17, 18, 19, 20, 21,22,26,27.	Variable cualitativa, ordinal. 1) No hay presencia de síntomas disfóricos. Dentro de los límites normales: percentil 1- 85. 2) Presencia de síntomas disfóricos leves: percentil 90-95. 3) Presencia de síntomas disfóricos. Disforia marcada o severa: Percentil 96-99
Autoestima negativa	Las ideas de auto desprecio incluyen sentimientos de incapacidad, fealdad y culpabilidad, presentándose ideas de persecución, deseos de muerte y tentativas de suicidio, junto con ideas de huida de casa.	Para fines de este estudio la autoestima negativa forma parte del Inventario de Depresión para Niños (Child Depression Inventory, [CDI] por sus siglas en inglés), La dimensión de Autoestima Negativa es evaluada por los ítems: 5,7,8,9,13,14,15,23,24,25	Variable cualitativa, ordinal. 1) No hay presencia de autoestima negativa. Dentro de los límites normales: percentil 1- 85. 2) Presencia de autoestima negativa leves: percentil 90-95. 3) Presencia de autoestima negativa severa: Percentil 96-99
Variable dependiente Vitamina D	Prohormona con múltiples efectos en diferentes tejidos y en diferentes procesos fisiológicos. Su	Por el método de Inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas. El ensayo inmunoquímico fue analizado en Abbott Architect i-2000	Variable cuantitativa continua, ng/dl Puntos de corte: Suficiencia >30 ng/ml o 75 nmol/L

	acción no sólo está relacionada, con el metabolismo mineral óseo y el equilibrio fósforo cálcico, sino con efectos importantes en múltiples tipos celulares y en diversos mecanismos tales como secreción y efecto de insulina, control del ciclo celular y apoptosis, entre muchos otros efectos.		Insuficiencia 21-29 ng/ml o 51-74 nmol/L Deficiencia <20 ng/ml o <50nmol/L Deficiencia severa <15 ng/ml o 37.5 nmol/L (Holick, M, Chen T. 2008).
Paratohormona (PTH)	Hormona sintetizada y secretada por las glándulas paratiroides. La principal función de la PTH es el mantenimiento de la homeostasis del calcio en la sangre, regula la masa ósea de forma endocrina. La disminución de la PTH, se manifiesta con el desarrollo de hipocalcemia.		Cuantitativa continua mg/dL 15-68.3 pg/mL
Calcio	El calcio es el elemento mineral más abundante en nuestro organismo, forma parte importante del esqueleto y los dientes. Representa alrededor del 2% del peso corporal	Las concentraciones de calcio se determinarán a partir de una muestra de suero en el laboratorio clínico del Hospital de Pediatría CMNSXXI	Cuantitativa continua mg/dL Niños: 8.5-10.1 mg/dL
Fosforo	Mineral que constituye el 1%	Las concentraciones de fósforo se obtendrán de una	Cuantitativa, continua

del peso corporal total de una persona. Es el segundo mineral más abundante en el cuerpo. Está presente en cada célula del cuerpo. La mayor parte del fósforo en el organismo se encuentra en los dientes y en los huesos.	muestra de suero en el laboratorio clínico del Hospital de Pediatría CMNSXXI	mg/dL Niños: 2.5-4.9 mg/dL
--	--	-------------------------------

<i>Variables</i>	<i>Definición</i>	<i>Definición</i>	<i>Tipo de variable y</i>
<i>demográficas</i>	<i>conceptual</i>	<i>operacional</i>	<i>nivel de medición</i>
Edad	La niñez es la etapa del desarrollo humano que abarca desde el nacimiento hasta los 10 u 11 años y la adolescencia temprana que comprende de los 10 a 14 años (ACS. 2020; NCI. 2020)	Años transcurridos desde el nacimiento hasta el momento del estudio.	Variable cuantitativa Continua Años/meses
Sexo	Características biológicas que definen a los seres humanos como Hombre y Mujer (ACS. 2020; NCI. 2020)	Características biológicas que definen a los seres humanos como Hombre y Mujer	Variable cualitativa de tipo dicotómica Hombre Mujer

<i>Variables</i>	<i>Definición</i>	<i>Definición</i>	<i>Tipo de variable y nivel</i>
<i>descriptivas</i>	<i>conceptual</i>	<i>operacional</i>	<i>de medición</i>
Tipo de tratamiento hematológico para LLA	La terapia intratecal tiene el fin de destruir todas las células leucémicas	La terapia intratecal se registró mediante el número de veces que esta haya sido	Variable cualitativa

	<p>que se pudieron haber propagado al cerebro y a la médula espinal. Este tratamiento se administra a través de una punción lumbar utilizando metotrexato como medicamento. La radioterapia utiliza rayos de alta energía para para tratar de prevenir o tratar la propagación de la leucemia al cerebro o para tratar los testículos en los niños si la leucemia se ha extendido. Y la radiación a todo el cuerpo es parte importante del tratamiento antes de un trasplante de médula ósea (Lanzkowsky. 2010).</p>	<p>realizada en el paciente y cotejada con la cita que tenía para consulta externa del Servicio de Hematología de la UMAE, Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI.</p>	
Etapas de tratamiento:			Variable cualitativa de tipo dicotómica
Diagnóstico de novo	<p>Paciente con signos y síntomas como fiebre, hematomas, sangrados fáciles, debilidad, cansancio o aspecto pálido. (NCI. 2020)</p>	<p>Diagnóstico establecido de leucemia linfoblástica aguda en el Servicio de Hematología de la UMAE, Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI.</p>	<p>Si No</p>
Paciente en mantenimiento	<p>La terapia de mantenimiento de base incluye mercaptopurina oral diaria y metotrexato oral o parenteral semanal. En</p>	<p>Durante la fase de mantenimiento se administran al paciente dosis diarias de 6-mercaptopurina (6-MP) y dosis</p>	<p>Variable cualitativa de tipo dicotómica Si No</p>

	<p>ocasiones la quimioterapia intratecal para el santuario en el SNC continúa durante la terapia de mantenimiento. Es imprescindible un control minucioso de los niños durante el mantenimiento con el fin de evaluar la toxicidad farmacológica y el cumplimiento de la quimioterapia oral durante la terapia de mantenimiento (NCI. 2020; Lankowsky. 2010)</p>	<p>semanales de metotrexato, con o sin pulso de vincristina y un esteroide (prednisona o dexametasona). La duración total del tratamiento es de 2 a 3 años. Se obtuvo la información de la fase por entrevista directa al familiar del paciente</p>	
Paciente en vigilancia	<p>Paciente que ha concluido su tratamiento de mantenimiento y pasa a vigilancia por 10 años dependiendo de los médicos tratantes</p>	<p>Paciente que acude a vigilancia a consulta externa del Servicio de Hematología de la UMAE, Hospital de Pediatría CMNSXXI, sin tratamiento para su patología de base.</p>	<p>Variable cualitativa de tipo dicotómica Si No</p>
Residencia	<p>Persona que su domicilio legal se encuentra en alguna de las alcaldías capitalinas de la Ciudad de México y persona foránea que su domicilio legal se encuentra en algún estado de la República Mexicana y no pertenece a la capital del país. (RAE. 2020)</p>	<p>Lugar de residencia que refiere el familiar del paciente en el momento del estudio.</p>	<p>Variable cualitativa de tipo dicotómica Ciudad de México= 1 Foráneo = 2</p>
Situación familiar	<p>Familia unipersonal: Hogar integrado por</p>	<p>Situación que refiere el familiar del paciente en el</p>	<p>Variable cualitativa Familia nuclear</p>

Prevalencia de depresión	<p>una sola persona exclusivamente. Familia nuclear: Hogar conformado por un núcleo conyugal exclusivamente. Familia extensa: Hogar conformado por una familia nuclear más otros parientes no-nucleares, exclusivamente. (RAE. 2020)</p> <p>La proporción de individuos de un grupo o una población, que presentan sintomatología depresiva. Por lo general, se expresa como una fracción, un porcentaje o un número de casos por cada 10 000 o 100.000 personas.</p>	<p>momento del estudio.</p> <p>La prevalencia de depresión se obtuvo de la división entre el número de pacientes diagnosticados y el número total de la muestra evaluada utilizando el programa SPSS versión 21.0</p>	<p>(mamá, papá, hijos) = 0</p> <p>Unipersonal (sólo papá/mamá) = 1</p> <p>Extensa (abuelos) = 2</p> <p>Variable cuantitativa Continua Expresada en fracción, porcentaje o número de casos.</p>
---------------------------------	--	---	---

9. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

El proyecto fue aprobado por el Comité Local de Investigación y Ética de la UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, con el número de registro institucional R-2021-3603-037.

Los pacientes fueron reclutados del servicio de Hematología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Siglo XXI en la modalidad de consulta externa y pacientes hospitalizados. Una vez confirmado que el paciente cumplía con los criterios de selección, se procedió a explicar los objetivos del estudio y se obtuvo la autorización de los padres por escrito y de asentimiento en aquellos niños mayores de 8 años. Posteriormente se les citó en la Unidad de Investigación Médica en Nutrición del mismo hospital y previo a la aplicación del cuestionario, por las condiciones de la pandemia de SARS-COVID-19, se procedía a desinfectar antes y después de las mediciones, el área y los equipos a utilizar (In Body y estadímetro).

Cabe mencionar, que el personal responsable del levantamiento de las mediciones duras y aplicación del instrumento para evaluar depresión, siguieron el protocolo establecido por las autoridades sanitarias en el manejo de pacientes (desinfección con gel, uso de mascarilla, careta y sana distancia).

Se registraron las mediciones antropométricas y se tomó una muestra de sangre en condiciones de ayuno, siempre que fue posible se trató de coincidir con la cita en el laboratorio clínico del hospital para evitar el menor número de punciones. Posteriormente, se realizó la aplicación del cuestionario a los niños de manera individual, en un medio confortable y adecuado en compañía del acompañante legal (padre/madre o tutor legal) en los pequeños de 11 años y en los adolescentes se les preguntaba si deseaban la compañía de sus padres durante el proceso.

9.1 Mediciones antropométricas

9.1.1 Peso corporal.

Se registró utilizando un analizador de la composición corporal In Body 230 con un rango de peso de 10-250 kg y un rango de estatura de 95 a 220 cm. Su método de medición es a través del análisis de impedancia bioeléctrica con multifrecuencia simultánea. Arroja datos precisos

como la cantidad de agua corporal, la masa muscular, el porcentaje de grasa en el cuerpo, entre otros.

9.1.2 Estatura.

Se registró utilizando un estadímetro SECA 222 con un rango de medición de 6230 cm y divisiones de 1 mm. El niño de pie sobre la plataforma, sin zapatos y sin accesorios en la cabeza que pudieran interferir con la medición. Se posiciono en el plano horizontal de Frankfort (línea entre el punto más bajo de la órbita del ojo y el trago), con los brazos colocados libremente al lado del tronco con las palmas de las manos hacía el muslo. Los talones juntos tocando la pared con las puntas separadas en un ángulo de 60°; los glúteos, la espalda y la parte posterior del cráneo deberán estar en contacto con la pared.

Se le pidió al niño que inhalara profundamente y que mantuviera una postura recta sin alterar el equilibrio del peso en ambas piernas. La parte móvil del estadímetro se situó en la parte superior del cráneo presionando con fuerza suficiente el cabello del sujeto.

10. INSTRUMENTOS

10.1 Evaluación de la depresión

El CDI es una escala para evaluar depresión en niños de Maria Kovacs (Kovacs, 2003), es el instrumento más utilizado y reconocido para medir síntomas depresivos en niños y adolescentes de 7 a 15 años. Este fue creado tomando como base el instrumento de Beck Depression Inventory (BDI por sus siglas en inglés) (Kovacs, 2004) y adaptado al español por Del Barrio y cols. (Del Barrio, Moreno, Martínez, 1999) y en población mexicana por De La Torre y cols. (De La Torre, et al., 2016).

La versión validada al español consta de 27 ítems. Para cada ítem hay tres frases y los niños eligen la que mejor se ajusta a sus sentimientos. Cada ítem se califica en una escala de 0 a 2, en función de la gravedad de los síntomas. Las puntuaciones directas se obtuvieron sumando las respuestas marcadas por el paciente de acuerdo a estas puntuaciones: La ausencia del síntoma (respuesta A) se puntúa 0, la presencia en una forma leve (respuesta B) se puntúa 1 y la presencia en una forma grave (respuesta C) se puntúa 2, por lo que la puntuación total puede oscilar entre 0 y 54 puntos. El punto de corte es de 19, esta puntuación se traduce a percentiles por edad y sexo. El instrumento presenta tablas de baremos en diferentes categorías con tres posibilidades de clasificación que pueden establecerse: 1) sin síntomas de depresión, 2) sintomatología leve y 3) sintomatología severa. En general un percentil ≥ 90 indica la existencia de sintomatología depresiva leve y a partir del percentil 96 el grado de esta sintomatología se considera la más grave.

La confiabilidad del CDI oscila entre 0.71 y 0.94, lo que nos indica que entre un 71% y un 94% de las puntuaciones son verdaderas. La evaluación del instrumento permite obtener información sobre la gravedad de la depresión e incluso sobre aspectos de disforia y autoestima negativa en las dos semanas anteriores (Kovacs. 2003, 2004). El tiempo estimado para contestar el cuestionario bajo la supervisión del personal especializado, fue en promedio aproximadamente de media hora, y como se ha mencionado anteriormente, este se desarrolló en un lugar confortable, apropiado y sin interferencias de terceros, cuidando la confidencialidad de las respuestas, tratando de mantener una atmósfera de confianza entre la persona que aplica el cuestionario y el paciente (Unidad de Investigación Médica en Nutrición, Servicio de Salud Mental del Hospital de Pediatría CMN-S XXI). Posteriormente,

se evaluaba el instrumento de acuerdo a lo establecido en el manual del CDI para determinar el nivel de sintomatología depresiva y la información se actualizaba en la base de datos. El contenido de los ítems del CDI cubre la mayor parte de los criterios para el diagnóstico de la depresión infantil. Los datos que se obtienen de las contestaciones al cuestionario aportan conocimientos sobre el nivel de depresión total del niño y sobre las escalas que lo constituyen: disforia (humor depresivo, tristeza, preocupación) y autoestima negativa (juicios de ineficacia, maldad, etc.) (Kovacs. 2003).

Como parte del escrutinio de los datos, se realizó un segundo análisis, considerando los puntos de corte para depresión utilizados por Rivas-Molina (2015), en escolares y adolescentes portadores de leucemia aguda en tratamiento. Como punto de corte diagnóstico de depresión se establece la puntuación de 19, cuando se trata de datos recogidos de una muestra amplia de características generales; sin embargo, para intereses clínicos, se propone como punto de corte para establecer depresión la siguiente clasificación: ≤ 6 puntos: sin síntomas depresivos; 7-13 puntos: síntomas depresivos leves; 14-19 puntos: síntomas depresivos moderados, y ≥ 20 puntos: síntomas depresivos severos (Rivas-Molina, et al; 2015).

10.2 Medición de niveles de vitamina D y PTH

Recolección y procesamiento de la muestra biológica

Los pacientes fueron citados en condiciones de ayuno de al menos 8-10 horas y se tomó una muestra de sangre (7 ml) periférica en tubo vacutainer para determinar los niveles séricos de vitamina D, PTH, fósforo y calcio. Una vez centrifugadas y alicuotadas las muestras se guardaron a -80° C hasta su determinación. El análisis de la Vitamina D y PTH se realizó por el método de Inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA), el ensayo fue analizado en Abbott Architect i-2000. El ensayo determina 25(OH)D2 y D3 en suero y plasma en humanos (Avci et al. 2020, Goltzman, Hendy, 2001).

10.3 Medición de niveles de calcio y fósforo.

La medición del calcio se determinó con el Spinreact 120, método directo que se basa en la formación de un complejo coloreado entre el calcio y la o-cresoltaleina, en medio alcalino.

La intensidad del color formado es directamente proporcional a la concentración de calcio presente en la muestra ensayada (Farrel, Kaplan, et al., 1984). También se realizó el análisis de muestras de sueros control. En relación a los niveles de fósforo también se utilizó el Spinreact 120, método directo en el cual el fósforo inorgánico reacciona en medio ácido con molibdato amónico formando un complejo fósfomolibdico de color amarillo. La intensidad del color formado es proporcional a la concentración de fósforo inorgánico presente en la muestra ensayada (Farrel, Kaplan, et al., 1984).

11. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron analizados, utilizando el programa SPSS versión 21.0. Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar o bien como mediana, mínimos y máximos (de acuerdo con la distribución de las variables). Las variables cualitativas se expresan en proporciones, utilizando χ^2 o la Prueba exacta de Fisher. Se realizó prueba de Kruskal Wallis para comparar entre las etapas y pruebas de correlación de Spearman. Se consideró significancia estadística con un valor $p < 0.05$. Para el análisis entre el grupo de niños con y sin depresión se realizó la prueba de U de Mann Whitney.

12. ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto fue sometido para su evaluación y registro al Comité de Ética y Científico de la UMAE (Aprobado, número de registro institucional: R-2021-3603-037)

El investigador responsable declara que en este estudio se respetaron las normas internacionales para realizar investigación en seres humanos expresados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de Principios Éticos para la Investigación en humanos y sus enmiendas y de la Ley General de Salud. De acuerdo con el Capítulo I, Artículo 17 del apartado sobre los Aspectos Éticos en Investigación en seres Humanos de la Ley general de Salud en México, la propuesta se clasificó como investigación con riesgo mínimo.

Durante la participación de los pacientes los riesgos y molestias que se presentaron se relacionaron con la toma de muestra de sangre por punción venosa (no mayor a 7 ml), que fue solicitada en una única ocasión, e implicó un riesgo mínimo, debido a que en algunas ocasiones el procedimiento causó un poco de dolor y/ o una discreta molestia, era posible que se pudiera formar un moretón. También, la aplicación del instrumento CDI para el diagnóstico de depresión podía provocar en el paciente algún malestar, que le incomodara o generara sentimientos que lo pusieran inquieto o ansioso, al respecto, si el paciente decidía no terminar o retirarse del estudio se respetó su decisión.

Se resguardó la confidencialidad de los datos de los pacientes, de conformidad a lo establecido a la ley Federal de protección de datos personales, de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, para ello se les asignó un número de folio individual consecutivo, con el que se identificó al paciente en la base de datos diseñada para el estudio. Los pacientes fueron informados de las determinaciones de laboratorio y los resultados de evaluación clínica (depresión). No se identificará en las presentaciones o publicaciones que derivaron de este estudio a los participantes y los datos relacionados con el paciente fueron manejados en forma confidencial. La información está resguardada en dispositivos electrónicos por el investigador principal (MLBC).

13. RESULTADOS

A la fecha, durante el periodo agosto 2021-agosto 2022, de 406 pacientes hematológicos potenciales que acudieron a la consulta externa del Servicio de Hematología, 218 fueron descartados por presentar otros diagnósticos hematológicos (anemia hemolítica, anemia aplásica, hemofilia, leucemia mieloide, Von Willebrand, síndrome de Kawasaki, entre otros), 25 se encontraban en recaída de LLA (a sistema nervioso central, a médula ósea, a testículos, nervios ópticos), 21 pacientes potenciales que cumplían con los criterios de inclusión declinaron la invitación para formar parte del estudio, y 105 no cumplieron con el criterio de inclusión de la edad para la aplicación del instrumento (> 7 años ≤ 15 años). El análisis final incluyó a 35 niños. Cabe señalar que, durante la captación, dos de los pacientes que aceptaron participar y firmaron consentimiento informado, fallecieron por complicaciones (hemorragia intracraneal y paro respiratorio).

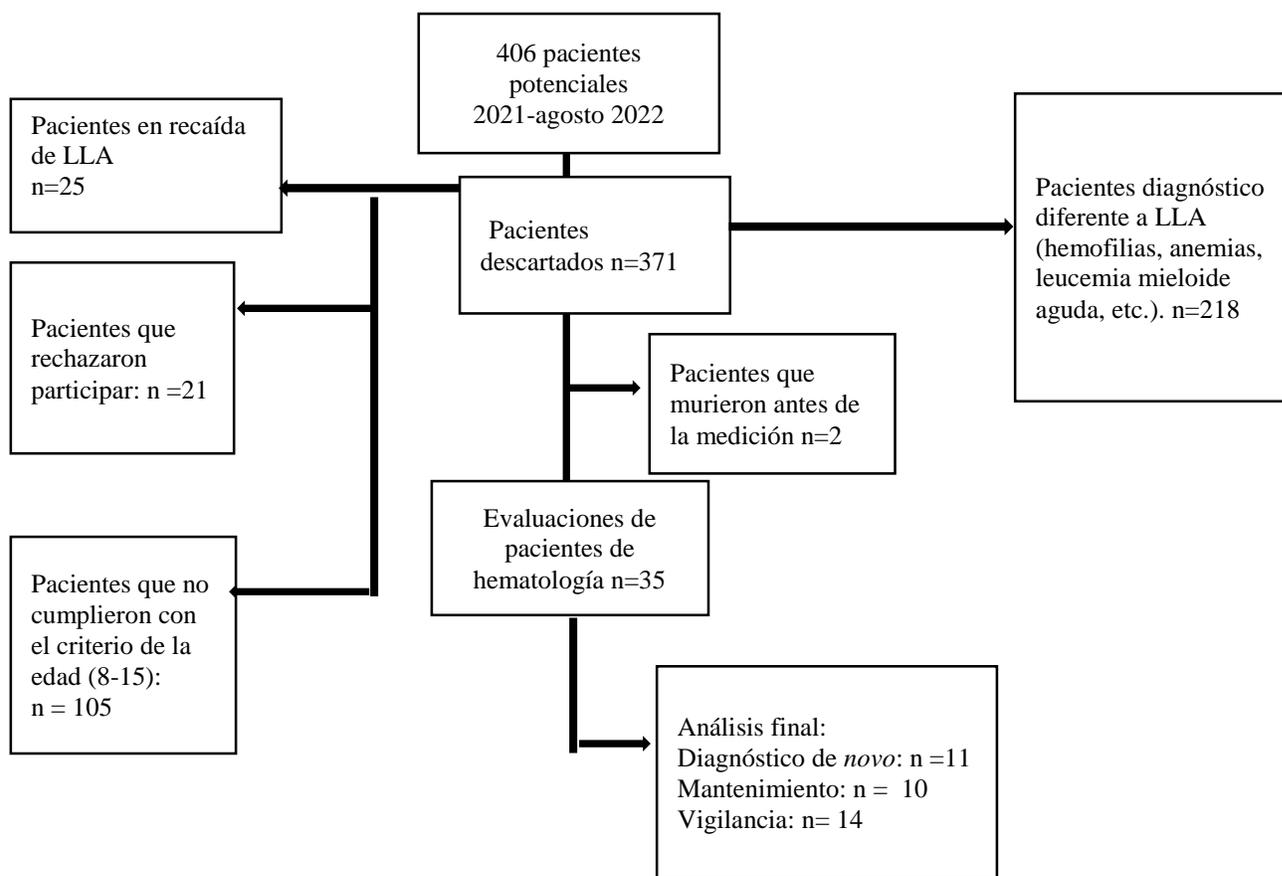


Figura 3. Flujo de pacientes atendidos por el Servicio de Hematología durante el periodo 2021- agosto 2022

13.1 Características clínicas y demográficas de los niños con leucemia linfoblástica aguda.

Las características sociodemográficas y clínicas de los niños con LLA se presentan en el cuadro 1. Se incluyeron en el estudio un total de 35 pacientes, de los cuales, 31.4% (n = 11) fueron niños con diagnóstico de *novo*, 28.6% (n =10) se encontraban en mantenimiento y 40% (n =14) en vigilancia. Para el análisis final se describen como grupo total y por etapa de tratamiento. La edad de los niños en las diferentes etapas fue comparable ($p = 0.117$); mientras que el peso, la estatura y el IMC fueron significativamente diferentes entre las etapas. De la muestra total el 51.4% de los niños presentó un estado de nutrición adecuado para su edad y el porcentaje de sobrepeso y obesidad fue mayor en los niños con diagnóstico *de novo* (36.4%) y en vigilancia (57.1%).

Cuadro 1. Características sociodemográficas y clínicas de los niños con leucemia linfoblástica por etapa de tratamiento.

Variables	Todos n = 35	Diagnóstico <i>de novo</i> n = 11	Mantenimiento n = 10	Vigilancia n = 14	P
Demográficas					
Sexo:					
Hombre/Mujer (%)	18/ 1 (100)	7/ 4 (31.4)	4/ 6 (28.6)	7/ 7 (40.0)	
Edad (años)*	10.0 (7, 15)	10.0 (7, 15)	9.0 (7, 14)	13.0 (7, 15)	0.117
Peso (kg)*	40.0 (17.8, 85.2)	31.5 (17.8, 85.2)	28.4 (19.4, 58.8)	49.5 (31.3, 74.0)	0.010
Estatura (cm)*	145.0 (115, 181.5)	143.5 (119.0, 181.5)	131.2 (115.0, 154.0)	154.5 (128.0, 161.0)	0.037
Clínicas					
Estratificación del riesgo n (%)					
Riesgo habitual					
Riesgo intermedio	10 (28.6)	2 (18.2)	0 (0)	8 (57.1)	
	6 (17.1)	1 (9.1)	3 (30.0)	2 (14.3)	
Riesgo alto	18 (51.4)	7 (63.6)	7 (70.0)	4 (28.6)	
	1 (2.9)	1 (9.1)	0 (0)	0 (0)	
Riesgo muy alto					
Tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el momento de la evaluación actual (semanas)					
	104 (2, 673)	3 (2, 9)	75 (26, 204)	423 (178, 673)	
Nutrición					
IMC (Kg/m²)*	18.9 (12.6, 29.1)	15.9 (12.6, 25.9)	16.1 (14.4, 24.8)	21.3 (15.8, 29.1)	0.017
Eutrófico n (%)	18 (51.4)	4 (36.4)	8 (80.0)	6 (42.9)	
Sobrepeso n (%)	10 (28.6)	3 (27.3)	0 (0.0)	7 (50.0)	
Obesidad n (%)	4 (11.4)	1 (9)	2 (20.0)	1 (7.1)	
Bajo peso n (%)	3 (8.6)	3 (27.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	

Los valores se expresan como Mediana (máximo y mínimo), o como número (porcentaje);

*Comparación entre grupos con prueba de Kruskal-Wallis de muestras independientes

13.2 Características de escolaridad, situación familiar y ubicación geográfica de niños con leucemia linfoblástica aguda.

En el cuadro 2 se describen las variables de escolaridad, situación familiar y ubicación geográfica. De la muestra total de pacientes evaluados, el 60% de los niños cursaban la primaria y 25.7% de ellos la secundaria. En cuanto a su situación familiar, el 45.7% vivía con papás, abuelos y más integrantes (familia extensa), el 31.4% en familia nuclear (mamá, papá y hermanos), y el 22.9% sólo con papá /mamá. En cuanto a su lugar de origen, el 65.7% provenía de la región centro (México y Morelos), seguido con un 20% del suroeste del país (Chiapas y Guerrero) y con un porcentaje menor (14.3%) de la región oriente conformada por Hidalgo, Puebla y Veracruz.

Cuadro 2. Características de escolaridad, situación familiar y ubicación geográfica de niños con LLA.

Variables	Todos n= 35	Diagnóstico de <i>novo</i> n= 11	Mantenimiento n= 10	Vigilancia n= 14
Escolaridad				
Primaria n (%)	21 (60.0)	8 (72.7)	8 (80.0)	5 (35.7)
Secundaria n (%)	9 (25.7)	2 (18.2)	2 (20.0)	5 (35.7)
Preparatoria n (%)	5 (14.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	4 (28.6)
Situación familiar*				
Uniparental n (%)	8 (22.9)	2 (18.2)	1 (10.0)	5 (35.7)
Nuclear n (%)	11 (31.4)	4 (36.4)	2 (20.0)	5 (35.7)
Extensa n (%)	16 (45.7)	5 (45.5)	7 (70.0)	4 (28.6)
Región geográfica**				
Región centro n (%)	23 (65.7)	8 (72.7)	5 (50.0)	10 (71.4)
Región oriente n (%)	5 (14.3)	2 (18.2)	1 (10.0)	2 (14.3)
Región suroeste n (%)	7 (20.0)	1 (9.1)	4 (40.0)	2 (14.3)

Los valores se expresan como número (porcentaje)

*Uniparental: Hogar integrado por un solo padre/madre; Nuclear: Familia conformada por ambos padres; Extensa: familia conformada por la pareja de padres más otros familiares no nucleares. **Región centro comprende la ciudad de México y el estado de Morelos; Región oriente está formada por Veracruz, Hidalgo y Puebla; Región suroeste se compone del estado de Guerrero y Chiapas.

13.3 Marcadores bioquímicos y variables psicológicas por etapa de tratamiento de los niños con leucemia linfoblástica.

Las características de los marcadores bioquímicos y las variables psicológicas se pueden observar en el cuadro 3. En relación con los marcadores del metabolismo y niveles de la vitamina D, el 54.3% (n =19) presentó deficiencia severa (< 15 ng/ml) de vitamina D, 17.1%(n=6) deficiencia (< 20 ng/ml), 17.1% (n =6) insuficiencia D (21-29 ng/ml), 11.4% (n = 4) con suficiencia (\geq 30 ng/ml). En cuanto a los niveles de calcio y fósforo, el valor de la mediana fue de 10.1 mg/dL y 4.7 mg/dL, respectivamente, reflejando alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico, lo que fue consistente con las concentraciones bajas de vitamina D reportadas. De la muestra total el 22.9% presentaron hipocalcemia (diagnóstico de novo: n =2 (18.2%), mantenimiento: n =2 (20%) y en vigilancia: n= 4 (28.6%)). En cuanto a las concentraciones de fósforo, sólo el grupo de niños con diagnóstico *de novo*, el 27.3% (n=3) presentó hiperfosfatemia. En congruencia con la hipocalcemia y la hiperfosfatemia, la PTH se encontró elevada (> 68.3 pg/mL) en el 36.4% (n =4) de los niños con diagnóstico *de novo*, 44.4% (n =4) y 23.1% (n = 3) en vigilancia.

Análisis del Instrumento CDI

En cuanto al instrumento utilizado (CDI), también se evaluaron las escalas que lo constituyen, la disforia y autoestima negativa, por último, la suma de ambas secciones arroja un total que refiere la sintomatología depresiva en los niños (percentil \geq 90-99). Sin embargo, al calificar la prueba total de los pacientes, la suma de ambos componentes, no alcanzó el punto mínimo de corte del instrumento para el diagnóstico de sintomatología depresiva. En relación con la sintomatología para disforia, sólo uno de los niños evaluados (varón adolescente, perteneciente a la categoría de familia extensa y residente de la Ciudad de México) se ubicó por arriba del percentil 90 y presentó deficiencia severa de vitamina D (7.1 ng/mL) y otro más (una adolescente femenina) se identificó con baja autoestima (percentil = 95) e insuficiencia de vitamina D (21.7 ng/mL), perteneciente a la categoría de familia nuclear, proveniente de la región centro. Cabe señalar que ambos niños se encontraban en vigilancia.

Por otra parte, es importante destacar que, de la muestra total, el 37.2% (n =13) presentó puntuaciones \geq percentil 70 para disforia, que los colocaría en riesgo (diagnóstico *de novo* = 5, mantenimiento n = 3, vigilancia n = 5). En cuanto a la autoestima negativa el 31.5% (n = 11) de los niños se ubicó con puntuaciones \geq percentil 70 (diagnóstico *de novo* = 2, mantenimiento n = 4, vigilancia n = 5). Con respecto a la sintomatología depresiva, como se mencionó anteriormente, ningún niño alcanzó el punto de corte del instrumento para el diagnóstico, sin embargo, cabe señalar que, el 20% (n = 7) de la muestra total, se calificó con puntuaciones \geq percentil 70 (diagnóstico *de novo* n = 3, mantenimiento n =1, vigilancia n = 3, ubicándolos en posible riesgo).

Cuadro 3. Comparación de los marcadores bioquímicos y las variables psicológicas de los niños con leucemia linfoblástica aguda por etapa de tratamiento.

VARIABLES	Todos n= 35	Diagnóstico de <i>novo</i> n= 11	Mantenimiento n =10	Vigilancia n = 14
PTH pg/mL	54.5 (26.3, 123.0)	61.0 (26.5, 123.0)	58.5 (26.3, 112.3)	51.1 (37.6, 106.9)
Normal n (%)	22 (66.7)	7 (63.6)	5 (55.6)	10 (76.9)
PTH pg/mL > 68.3, n (%)	11 (33.3)	4 (36.4)	4 (44.4)	3 (23.1)
Calcio mg/dL*	10.1 (8.5, 11.2)	9.6 (8.5, 10.4)	10.5(8.8, 11.2)	10.1 (9.3, 10.8)
Normal n (%)	27 (77.1)	9 (81.8)	8 (80.0)	10 (71.4)
Hipocalcemia n (%)	8 (22.9)	2 (18.2)	2 (20,0)	4 (28.6)
Fósforo mg/dL*	4.7 (2.5, 6.8)	4.3 (2.5, 6.8)	4.9 (3.6, 6.1)	4.8 (4.0, 6.6)
Normal n (%)	29 (82.9)	6 (54.5)	9 (90.0)	14 (100.0)
Hiperfosfatemia n (%)	3 (8.6)	3 (27.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
25 hidroxivitamina D ng/mL*	14.7 (6.4, 50.5)	10.0 (6.4, 31.7)	15.8 (8.8, 50.5)	19.1 (7.1, 33.0)
Suficiencia n (%)	4 (11.4)	1 (9.1)	2 (20.0)	1 (7.1)
Insuficiencia n (%)	6 (17.1)	1 (9.1)	1 (10.0)	4 (28.6)
Deficiencia n (%)	6 (17.1)	0 (0.0)	2 (20.0)	4 (28.6)
Deficiencia severa n (%)	19 (54.3)	9 (81.8)	5 (50.0)	5 (35.7)
Disforia, percentil**	60 (1, 90)	60.0 (35, 85)	60.0 (1, 80)	57.5 (1, 90)
Niños sin sintomatología n (%)	34 (97.1)	11 (100)	10 (100)	13 (92.9)
Niños con disforia n (%)	1 (2.9)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)
Niños en riesgo n (%)	13 (37.2)	5 (45.5)	3 (30.0)	5 (35.7)
Autoestima negativa Percentil**	35 (1, 95)	25.0 (5, 75)	37.5 (1, 85)	42.5 (1, 95)
Niños sin sintomatología n (%)	34 (97.1)	11 (100)	10 (100)	13 (92.9)
Niños con autoestima negativa n (%)	1 (2.9)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)
Niños en riesgo n (%)	11 (31.5)	2 (18.2)	4 (40.0)	5 (35.7)
CDI percentil**	40 (1, 85)	30.0 (10, 80)	50.0 (1, 75)	42.5 (2, 85)
Niños sin sintomatología depresiva n (%)	35 (100)	11 (100)	10 (100)	14 (100)
Niños en riesgo n (%)	7 (20,1)	3 (27.3)	1 (10.0)	3 (21.3)

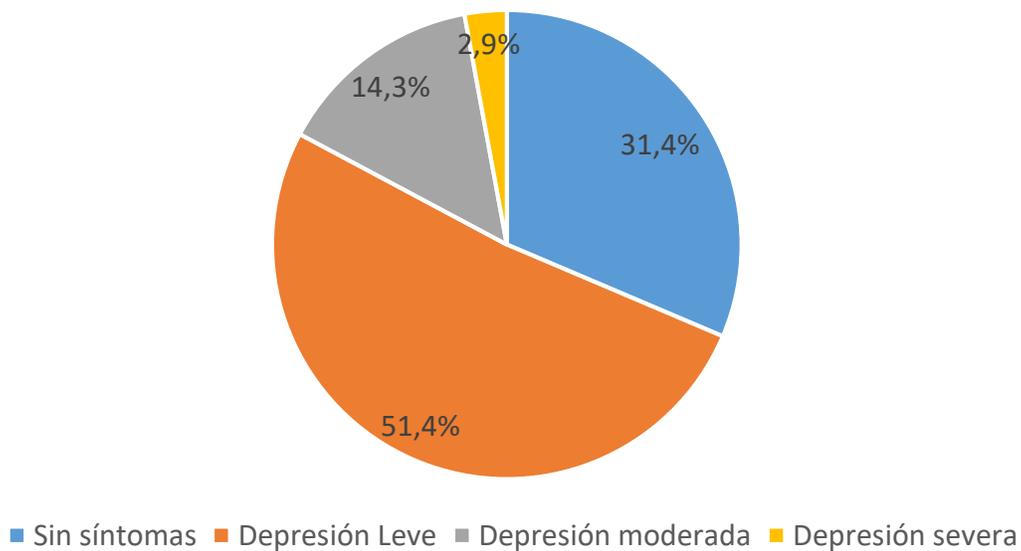
Los valores se expresan como Mediana (máximo y mínimo), o como número (porcentaje); suficiencia de vitamina D \geq 30 ng/ml, insuficiencia de 21-29 ng/ml, deficiencia < 20 ng/ml. y deficiencia severa < 15 ng/ml.

**Presencia de disforia, autoestima negativa y total del CDI percentil ≥ 90 . Niños con posible riesgo de presentar disforia, autoestima negativa y total del CDI del percentil 70 al 85.

13.4 Análisis de Vitamina D y depresión, de acuerdo a los puntos de corte establecidos por Rivas-Molina.

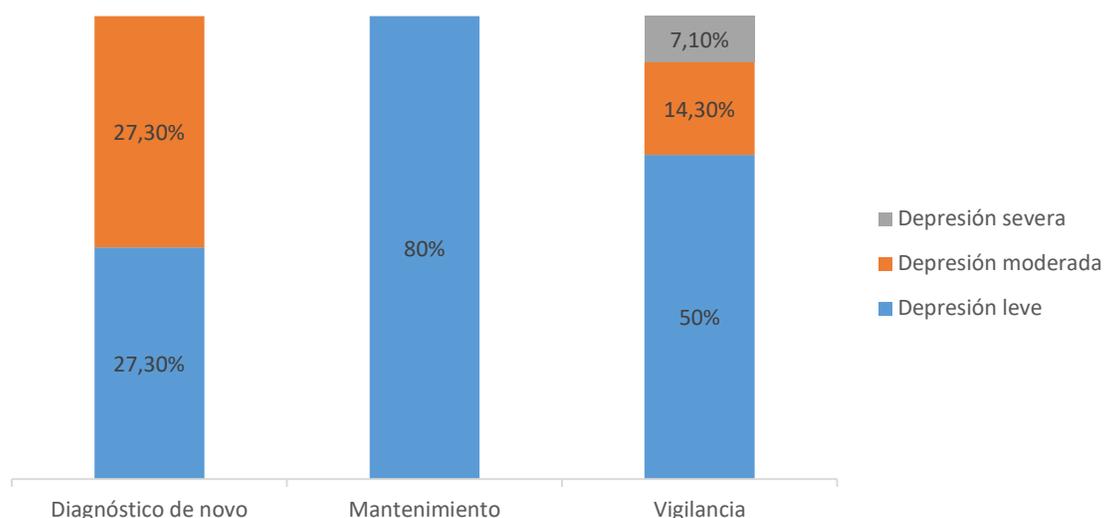
El análisis de los datos para establecer el diagnóstico de depresión de acuerdo con los puntos de corte utilizados por Rivas-Molina, mostró que el 68.5% (n = 24) de la muestra total presentaba depresión en algún grado. Del total de la muestra de niños con depresión, el 51.4% se clasificó con depresión leve (n = 18), el 14.3% (n = 5) con depresión moderada y 2.9% (n = 1) con depresión severa (Figura 2).

Figura 2. Nivel de depresión en niños con LLA



En relación con la etapa de tratamiento, el 54.5% (6/11) de los niños en el momento del diagnóstico presentó algún grado de depresión (leve = 3, moderada = 3), el 80% (8/10) en la etapa de mantenimiento (leve = 8) y el 71.4% (10/14) en vigilancia (leve=7, moderada=2, severo=1) (Figura 3).

Figura 3. Distribución de los grados de depresión por etapa de tratamiento en niños con LLA.



En relación con las concentraciones de vitamina D, en el grupo de niños sin depresión, no se encontraron niños con niveles adecuados con vitamina D. En contraste, el 16.6% (n = 4) del grupo de niños con depresión presentaron niveles de adecuados de vitamina D (≥ 30 ng/mL); 8.3% (2) con insuficiencia (21-29 ng/mL), el 16.6% (n = 4) con deficiencia (< 20 ng/mL) y 58.3% (n =14) con deficiencia severa (< 15 ng/mL). Las concentraciones de vitamina D no fueron diferentes entre los grupos de niños con y sin depresión, (13 ng/mL [6.4, 28.8] vs. 16.6 ng/mL [7.1, 27.3]; p = 0.640). Por etapa de estudio, al diagnóstico *de novo*, se observó que el 83.3% de los niños con depresión (n =5) presentaron niveles de deficiencia severa de vitamina D y 50% en la etapa de mantenimiento y vigilancia (n = 4, n = 5, respectivamente). En el grupo de niños sin depresión el 80 % presentó deficiencia severa de vitamina D en el diagnóstico y el 50% durante el mantenimiento. En contraste, en este grupo, el 75 % de los

niños sin depresión en la etapa de vigilancia se clasificó en niveles insuficientes de vitamina D (Cuadro 4). El análisis de χ^2 entre los porcentajes de pacientes con y sin depresión no fue diferente en las etapas de diagnóstico de novo y mantenimiento; sin embargo, en los niños con vigilancia se observó una tendencia a ser mayor la proporción de niños con depresión (71.4% vs. 28.6%; $p = 0.051$)

Cuadro 4. Distribución por diagnóstico de depresión y sin depresión y estado de nutrición de la vitamina D por etapa de tratamiento de los niños con leucemia linfoblástica, utilizando los puntos de corte utilizados por Rivas-Molina.

Niveles de vitamina D por etapa de tratamiento.	Con depresión	Sin depresión	P
Diagnóstico de novo n (%)	6 (54.5)	5 (45.5)	0.733
Suficiencia	1 (16.7)	-	
Insuficiencia	-	1 (20)	
Deficiencia	-	-	
Deficiencia severa	5 (83.3)	4 (80)	
Mantenimiento n (%)	8 (80)	2 (20)	0.585
Suficiencia	2 (25)	-	
Insuficiencia	1 (12.5)	-	
Deficiencia	1 (12.5)	1 (50)	
Deficiencia severa	4 (50)	1 (50)	
Vigilancia n (%)	10 (71.4)	4 (28.6)	0.051
Suficiencia	1 (10)	-	
Insuficiencia	1 (10)	3 (75)	
Deficiencia	3 (30)	1 (25)	
Deficiencia severa	5 (50)	-	

Los valores se expresan como Mediana (máximo y mínimo), o como número (porcentaje); suficiencia de vitamina D ≥ 30 ng/ml, insuficiencia de 21-29 ng/ml, deficiencia < 20 ng/ml. y deficiencia severa < 15 ng/ml. Puntos de corte para depresión de acuerdo a Rivas-Molina clasificación: ≤ 6 puntos: sin síntomas depresivos; 7-13 puntos: síntomas depresivos leves; 14-19 puntos: síntomas depresivos moderados, ≥ 20 puntos: síntomas depresivos severos. Análisis de χ^2 entre los porcentajes de pacientes con y sin depresión entre etapas de tratamiento.

14. DISCUSIÓN

El objetivo del estudio fue determinar la asociación entre los niveles séricos de vitamina D y la presencia de sintomatología depresiva. Como punto de corte diagnóstico de depresión se utilizó la puntuación de 19 recomendada en el manual del instrumento pero no se encontró la presencia de sintomatología depresiva en ninguno de los pacientes por lo que no se pudo hacer la comparación entre el instrumento y los niveles de vitamina D. También se buscó la relación del metabolito con los componentes del instrumento por separado como lo es la autoestima negativa y disforia sin ningún resultado.

Como parte del escrutinio de los datos, se realizó un segundo análisis, considerando los puntos de corte para depresión utilizados por Rivas-Molina (2015), donde los autores propusieron como punto de corte para establecer depresión la siguiente clasificación: ≤ 6 puntos: sin síntomas depresivos, 7-13 puntos: síntomas depresivos leves; 14-19 puntos: síntomas depresivos moderados, y ≥ 20 puntos: síntomas depresivos severos.

Con estos puntos de corte el 68.5% ($n = 24$) de la muestra total presentó depresión en algún grado. Del total de la muestra de niños con depresión, el 51.4% se clasificó con depresión leve ($n = 18$), el 14.3% ($n = 5$) con depresión moderada y 2.9% ($n = 1$) con depresión severa.

Además, se intentó utilizar las puntuaciones brutas del instrumento para correlacionarlas con los niveles de vitamina D y de igual manera seccionar el instrumento en tres partes (autoestima negativa, disforia y puntuación total) obteniendo siempre ausencia de correlación entre ambas variables.

Dada la alta prevalencia del cáncer y la leucemia en niños y adolescentes, actualmente, las técnicas psicoterapéuticas se consideran un medio apropiado para prevenir significativamente las complicaciones y los problemas mentales en el curso del tratamiento. Entre los inventarios, destaca el CDI por ser el más utilizado y reconocido para medir los síntomas depresivos en la población infantil y adolescente, y se le considera como el que posee mayor confiabilidad.

Otros autores también han reportado que los síntomas depresivos son un problema importante desde el primer mes de la terapia hasta los 12 meses posteriores al diagnóstico (Myers y cols., 2014). Consistente con esta información Farhangi y su grupo de investigación (2015) evaluaron la gravedad de la ansiedad, depresión y problemas de comportamiento en niños de siete a diecisiete años con LLA y reportaron una alta prevalencia de desórdenes psiquiátricos en esta población.

En el presente estudio, no fue posible determinar la asociación entre los niveles séricos de vitamina D y la presencia de sintomatología depresiva, ya que, aunque, se encontró que el 88.5% de los niños presentó niveles bajos de vitamina D, ninguno de los pacientes se ubicó en el percentil ≥ 90 para el diagnóstico de sintomatología depresiva. Los resultados sobre la vitamina la D son consistentes con lo informado en reportes previos (Ganji, et al. 2010, Spedding, et al. 2014, Menon, et al. 2017, Föcker, et al. 2017). La prevalencia de deficiencia de vitamina D puede diferir de estudio a estudio debido al momento en que se realizó la medición (etapas de tratamiento o en niños sobrevivientes de LLA).

Bhattacharya y cols. Reportan una prevalencia de deficiencia de vitamina D similar a la nuestra (89.5 % vs. 90.9%) en los pacientes de diagnóstico *de novo*. Lee y cols., (2011), por su parte, reportaron que un 35% de los pacientes pediátricos con LLA presentaron niveles insuficientes de vitamina D y un 30% fueron clasificados como deficientes. Adicionalmente, Thomas y cols. (2011), observaron que los niveles más bajos de 25 (OH)D³ circulante se relacionaban con una etapa progresiva de la enfermedad y una mala respuesta a la terapia. Simmons y cols. (2011), en niños y adolescentes sobrevivientes de LLA, recibiendo terapia convencional, encontraron que el 53% de los pacientes presentaron niveles insuficientes de vitamina D y 12% fueron deficientes. La deficiencia/insuficiencia de vitamina D puede resultar en hiperparatiroidismo secundario, en nuestro estudio se observaron alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico, con altos niveles de PTH. Hipocalcemia con hiperfosfatemia, hacen pensar en un hipoparatiroidismo o pseudo-hipoparatiroidismo, sin embargo, si el fosfato no está elevado, habría que considerar otras causas, en las que destaca el déficit de vitamina D, como se observa en nuestros resultados (54.1 % de deficiencia severa de

vitamina D). De ahí que los pacientes con LLA pueden tener su masa ósea comprometida durante el tratamiento y muchos años después de finalizado este.

Por otra parte, en el paciente pediátrico onco-hematológico, la administración de dosis elevadas y prolongadas de corticosteroides y citotóxicos como el metotrexate tienen un efecto negativo sobre el metabolismo óseo. Adicionalmente, la postración y el aislamiento por la pandemia de COVID-19, disminuyó el tiempo de exposición solar, lo cual, podría explicar en parte los bajos niveles de la vitamina D.

Actualmente, existen estudios que indican que la vitamina D actúa como un esteroide neuroactivo, el cual juega un papel clave en la expresión de neurotransmisores, la regulación de factores neurotróficos, la neuro-inmunomodulación y antioxidantes, que hacen biológicamente plausible, que la vitamina D se asocie con depresión. El meta análisis de Spedding y cols. (2014), sin considerar la influencia de los defectos biológicos, demostró que aquellos estudios que habían suplementando con dosis de vitamina D ≥ 800 UI diarias para corregir su deficiencia disminuyeron los síntomas de depresión, mostrando un efecto favorable en el manejo de ésta y un cambio en la concentración sérica de vitamina D.

Por otro lado, los resultados relacionados con la insuficiencia de vitamina D como factor causal de depresión o secundario al comportamiento depresivo, son controversiales (Geng Chunmei, 2019).

En nuestro estudio no fue posible establecer con este tamaño de muestra una relación entre los niveles deficientes de vitamina D con sintomatología depresiva, ya que, de acuerdo al punto de Rivas-Molina, en ambos grupos, con y sin depresión la frecuencia de deficiencia de vitamina D estuvo presente (más del 80% de la muestra total presentó valores por debajo de los 30 ng/mL de vitamina D).

En este sentido, inferimos que metodológicamente la presencia del padre/madre/tutor durante la aplicación del instrumento no permitió un ambiente adecuado y de confianza para que los niños manifestaran sus temores, además la omisión y negación de detalles influyó y por eso no se logró detectar la sintomatología y que sus respuestas fueran más cercanas a la realidad.

Esto, resalta la importancia de tratar a los niños de forma aislada, para generar confianza y no producir sesgos en las respuestas por temor a ser juzgados por los padres.

Por otra parte, la presencia de los familiares al momento de realizar el estudio podría generar deseabilidad social en los pacientes que están siendo medidos, la cual hace referencia a la necesidad de aprobación y aceptación social, lo cual sesga los resultados ya que el instrumento aborda temas que incluyen desde el deseo de estar muerto, o no sentirse querido por alguien, así como la falta de amor por parte de sus familiares directos, situaciones que muchas veces por no querer hacer sentir mal a los padres se responden de acuerdo a lo que los papas esperan escuchar o leer.

También, el apoyo proporcionado por la red familiar (en este caso más del 50% de la muestra reportó que vivían con ambos padres o más familiares en la misma casa), podría explicar en parte, que el apoyo constante de estas redes, fungieran como el factor que proporcione resiliencia a los pacientes haciendo que el proceso de enfermedad y tratamiento sea más llevadero, esto de acuerdo a los reportado por los propios padres y pacientes.

Reconocemos que el trabajo presenta limitaciones, como el diseño transversal del estudio, que sólo mide un momento en el tiempo de tratamiento, en este caso, un estudio de cohorte longitudinal arrojaría mayor información. Por otra parte, el número captado de pacientes no fue suficiente para probar la hipótesis, ya que el cálculo inicial para cada etapa, no fue posible alcanzarlo. En este punto, es importante mencionar que la pandemia de COVID-19, fue un factor importante en el desarrollo del estudio; ya que, a pesar de tener la aprobación del proyecto en tiempo y forma, la restricción de más de un año para entrar, permanecer o captar pacientes en las instalaciones hospitalarias no permitió alcanzar el tamaño de muestra propuesto inicialmente. También, como se mencionó anteriormente la aplicación del instrumento en presencia de uno de los padres y por lo tanto el efecto de deseabilidad social, influyó en los resultados.

Sin embargo, es importante no dejar de mencionar que en cada etapa hubo una cantidad importante de pacientes aproximados al punto de corte (percentil 90) para las escalas de disforia, autoestima negativa y el total de la prueba, lo cual indicaría un posible aumento en

la sintomatología en un tiempo *a posteriori*. En este estudio, los dos pacientes con diagnóstico de disforia y autoestima baja, fueron adolescentes que se encontraban en vigilancia, dado que en esta etapa se presentan una serie de cambios corporales (físicos hormonales), aún no hay una identidad definida, con sentimientos de desesperanza, sentimientos de culpa, que se sienten incomprendidos, más la incertidumbre de estar libre de la enfermedad, pero con riesgo de recaída.

Los hallazgos de estudios anteriores sobre la depresión y la vitamina D han sido inconsistentes, esto debido a que algunos estudios epidemiológicos han reportado una asociación entre niveles séricos bajos de 25(OH) D³ y síntomas depresivos (Spedding, 2014; Menon, 2017, Azzam, et al., 2015; Khoraminy, et al., 2013), mientras que otros no han encontrado esta asociación, como es el caso de nuestro estudio (Gowda, et al., 2015; Shaffer, et al. 2014; Li. 2014).

En este sentido, el ensayo clínico de Kjærgaard (2012), en población sana menciona que, aunque las personas con niveles bajos de 25(OH)D³ en suero están más deprimidas, un suplemento de vitamina D en dosis altas no tiene ningún efecto sobre los síntomas depresivos cuando se compara con el placebo. Esto puede indicar que los niveles bajos de vitamina D son el resultado y no la causa de los síntomas depresivos. Se necesitan más estudios, para establecer esta relación.

15. CONCLUSIONES

- Con este tamaño de muestra no fue posible probar la relación entre los niveles bajos de vitamina D y la sintomatología depresiva evaluada con el instrumento CDI.
- La evaluación de los niveles de vitamina D, mostró una deficiencia severa por arriba del 50% de la muestra evaluada.
- De acuerdo con los punto de corte de Rivas-Molina, el 51.4% de los niños se clasificó con depresión leve, el 14.3% con moderada y 2.9% con depresión severa.
- Estos resultados deben ser considerados como preliminares, ya que el estudio presenta un tamaño de muestra limitado.

No obstante, no haber demostrado la hipótesis, la salud mental de estos pacientes debe ser considerada una prioridad y abordarse simultáneamente al momento del diagnóstico de la enfermedad, durante el tratamiento y vigilancia.

Recomendaciones

- Continuar con la captación de pacientes para incrementar el tamaño de muestra en un análisis subsecuente.
- Aunque, potencialmente llegaron al hospital un número importante de pacientes con LLA, las características del instrumento (edad de evaluación 7-15 años) limitó la captación y un porcentaje importante de pacientes tuvo que descartarse. Se recomienda considerar la aplicación de un instrumento que incluya un rango de edad más amplio.
- El hecho de tomar una muestra extra de sangre periférica para la determinación de los niveles de vitamina D, influyó en la decisión de padres y del asentimiento de los niños (>8 años) para no participar en el estudio. Se recomienda que en lo futuro se considere tomar simultáneamente la muestra junto con los laboratorios de gabinete y evitar doble punción.

16. BIBLIOGRAFÍA

1. Atkinson, S. A. (2008). Vitamin D status and bone biomarkers in childhood cancer. *Pediatric Blood & Cancer*, 50(2 Suppl), 479-482; discussion 486.
<https://doi.org/10.1002/pbc.21406>
2. Avci, E., Demir, S., Aslan, D., Nar, R., & Şenol, H. (2020). Assessment of Abbott Architect 25-OH vitamin D assay in different levels of vitamin D. *Journal of medical biochemistry*, 39(1), 100–107. <https://doi.org/10.2478/jomb-2019-0039>
3. Azzam, H., Sayyah, H., Youssef, S., Lotfy, H., Abdelhamid, I. A., Elhamed, H. A. A., & Maher, S. (2015). *Autism and vitamin D: An intervention study*.
<https://doi.org/10.1097/01.XME.0000457269.05570.78>
4. Bansal, M., Sharma, K. K., Bakhshi, S., & Vatsa, M. (2014). Perception of Indian parents on health-related quality of life of children during maintenance therapy of acute lymphoblastic leukemia: A comparison with siblings and healthy children. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 36(1), 30-36.
<https://doi.org/10.1097/mpb.0b013e3182a8f23f>
5. Barefoot, J. C., & Schroll, M. (1996). Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation*, 93(11), 1976-1980.
<https://doi.org/10.1161/01.cir.93.11.1976>
6. Barrio Gandara, M. V. del, Moreno Rosset, C., & López-Martínez, R. (1999). El Children's Depression Inventory, (CDI, Kovacs, 1992). Su aplicación en población española. *Clinical and Health*, 10(3), 393-416.
7. Barrio Gandara, M. V. del, Moreno Rosset, C., & López-Martínez, R. (1999). El Children's Depression Inventory, (CDI, Kovacs, 1992). Su aplicación en población española. *Clinical and Health*, 10(3), 393-416.
8. Barrio Gandara, M. V. del, Moreno Rosset, C., & López-Martínez, R. (1999). El Children's Depression Inventory, (CDI, Kovacs, 1992). Su aplicación en población española. *Clinical and Health*, 10(3), 393-416.
9. Belcaro, G., Cesarone, M. R., Cornelli, U., & Dugall, M. (2010). MF Afragil® in the treatment of 34 menopause symptoms: A pilot study. *Panminerva Medica*, 52(2 Suppl 1), 49-54.

10. Bennett, J. M., Catovsky, D., Daniel, M. T., Flandrin, G., Galton, D. A., Gralnick, H. R., & Sultan, C. (1976). Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *British Journal of Haematology*, 33(4), 451-458. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1976.tb03563.x>
11. Bennett, J. M., Catovsky, D., Daniel, M. T., Flandrin, G., Galton, D. A., Gralnick, H. R., & Sultan, C. (1981). The morphological classification of acute lymphoblastic leukaemia: Concordance among observers and clinical correlations. *British Journal of Haematology*, 47(4), 553-561. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1981.tb02684.x>
12. Benjet C, Borges G, Medina-Mora ME, Fleiz-Bautista C, Zambrano-Ruiz J. La depresión con inicio temprano: prevalencia, curso natural y latencia para buscar tratamiento. *Salud Publica Mex* 2004;46:417-422
13. Bowden, S. A., Robinson, R. F., Carr, R., & Mahan, J. D. (2008). Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in children with osteopenia or osteoporosis referred to a pediatric metabolic bone clinic. *Pediatrics*, 121(6), e1585-1590. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2111>
14. Bragado, Carmen, & Hernández-Lloreda, Ma. José, & Sánchez-Bernardos, Ma. Luisa, & Urbano, Susana (2008). Autoconcepto físico, ansiedad, depresión y autoestima en niños con cáncer y niños sanos sin historia de cáncer. *Psicothema*, 20(3), 413-419. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=72720312>
15. Buell, J. S., & Dawson-Hughes, B. (2008). Vitamin D and neurocognitive dysfunction: Preventing «D»ecline? *Molecular Aspects of Medicine*, 29(6), 415-422. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2008.05.001>
16. Cantorna, M. T., Woodward, W. D., Hayes, C. E., & DeLuca, H. F. (1998). 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a positive regulator for the two anti-encephalitogenic cytokines TGF-beta 1 and IL-4. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 160(11), 5314-5319.
17. Castillo-Quan JI, Barrera-Buenfil DJ, Pérez-Osorio JM, Alvarez-Cervera FJ. Depression and diabetes: From epidemiology to neurobiology. *Rev Neurol* 2010; 51(6):347-359.
18. Cassem NH, Brace H. (1999). Massachusetts general hospital manual de psiquiatría en hospitales generales. 4.a ed. *Harcourt*, p. 37-67.

19. Cavuşoğlu, H. (2001). Depression in children with cancer. *Journal of Pediatric Nursing*, 16(5), 380-385. <https://doi.org/10.1053/jpdn.2001.0000>
20. *Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)—Health Professional Version—National Cancer Institute* (nciglobal,ncienterprise). (2020, noviembre 5). [PdqCancerInfoSummary]. <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq>
21. *Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)—Patient Version—National Cancer Institute* (nciglobal,ncienterprise). (2021, agosto 10). [PdqCancerInfoSummary]. <https://www.cancer.gov/types/leukemia/patient/child-all-treatment-pdq>
22. Diesel, B., Radermacher, J., Bureik, M., Bernhardt, R., Seifert, M., Reichrath, J., Fischer, U., & Meese, E. (2005). Vitamin D(3) metabolism in human glioblastoma multiforme: Functionality of CYP27B1 splice variants, metabolism of calcidiol, and effect of calcitriol. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 11(15), 5370-5380. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-1968>
23. Drevets, W. C., Price, J. L., & Furey, M. L. (2008). Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain structure & function*, 213(1-2), 93–118. <https://doi.org/10.1007/s00429-008-0189-x>
24. Durá, E., Hernández, S., & López, C. (2009). Indicadores de alteraciones emocionales y conductuales en menores oncológicos. *Psicooncología*, 311-326.
25. Efficace, F., Novik, A., Vignetti, M., Mandelli, F., & Cleeland, C. S. (2007). Health-related quality of life and symptom assessment in clinical research of patients with hematologic malignancies: Where are we now and where do we go from here? *Haematologica*, 92(12), 1596-1598. <https://doi.org/10.3324/haematol.11710>
26. Eskandari, F., Martinez, P. E., Torvik, S., Phillips, T. M., Sternberg, E. M., Mistry, S., Ronsaville, D., Wesley, R., Toomey, C., Sebring, N. G., Reynolds, J. C., Blackman, M. R., Calis, K. A., Gold, P. W., Cizza, G., & Premenopausal, Osteoporosis Women, Alendronate, Depression (POWER) Study Group. (2007). Low bone mass in premenopausal women with depression. *Archives of Internal Medicine*, 167(21), 2329-2336. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.21.2329>
27. Essen, L. V., Enskär, K., Kreuger, A., Larsson, B., & Sjöden, P. O. (2000). Self-esteem, depression and anxiety among Swedish children and adolescents on and off cancer

- treatment. *Acta Paediatrica*, 89(2), 229-236. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2000.tb01221.x>
28. Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. 2013. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Front. Neuroendocrinol.* 34:47– 64
 29. Fajardo-Gutiérrez, A., Juárez-Ocaña, S., González-Miranda, G., Palma-Padilla, V., Carreón-Cruz, R., Ortega-Alvárez, M. C., & Mejía-Arangure, J. M. (2007). Incidence of cancer in children residing in ten jurisdictions of the Mexican Republic: Importance of the Cancer registry (a population-based study). *BMC Cancer*, 7, 68. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-7-68>
 30. Farhangi, H., Badiei, Z., & Moharreri, F. (2015). Prevalence of Psychiatric Symptoms in ALL Patients during Maintenance Therapy. *Iranian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*, 5(2), 77-82.
 31. Farrell E C. Phosphorus. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 1072-1074 and 418.
 32. Feng, J., Shan, L., Du, L., Wang, B., Li, H., Wang, W., Wang, T., Dong, H., Yue, X., Xu, Z., Staal, W. G., & Jia, F. (2017). Clinical improvement following vitamin D3 supplementation in Autism Spectrum Disorder. *Nutritional Neuroscience*, 20(5), 284-290. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2015.1123847>
 33. Föcker, M., Antel, J., Grasemann, C., Führer, D., Timmesfeld, N., Öztürk, D., Peters, T., Hinney, A., Hebebrand, J., & Libuda, L. (2018). Effect of an vitamin D deficiency on depressive symptoms in child and adolescent psychiatric patients – a randomized controlled trial: Study protocol. *BMC Psychiatry*, 18. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1637-7>
 34. Föcker, M., Antel, J., Ring, S., Hahn, D., Kanal, Ö., Öztürk, D., Hebebrand, J., & Libuda, L. (2017). Vitamin D and mental health in children and adolescents. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 26(9), 1043-1066. <https://doi.org/10.1007/s00787-017-0949-3>
 35. Forastiere, A. A., Goepfert, H., Maor, M., Pajak, T. F., Weber, R., Morrison, W., Glisson, B., Trotti, A., Ridge, J. A., Chao, C., Peters, G., Lee, D.-J., Leaf, A., Ensley, J., & Cooper, J. (2009, octubre 7). *Concurrent Chemotherapy and Radiotherapy for Organ Preservation in Advanced Laryngeal Cancer* (world) [Research-article].

[Http://Dx.Doi.Org/10.1056/NEJMoa031317](http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa031317); Massachusetts Medical Society.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa031317>

36. Ganji, V., Milone, C., Cody, M. M., McCarty, F., & Wang, Y. T. (2010). Serum vitamin D concentrations are related to depression in young adult US population: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *International Archives of Medicine*, 3, 29.
<https://doi.org/10.1186/1755-7682-3-29>
37. Goldman, R. N., Greenberg, L. S., & Angus, L. (2006). The effects of adding emotion-focused interventions to the client-centered relationship conditions in the treatment of depression. *Psychotherapy Research*, 16(5), 537-549.
<https://doi.org/10.1080/10503300600589456>
38. Goltzman D, Hendy GN. (2001). Parathyroid hormone in: Becker KL. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism, 3rd edition 497-512.
39. Gowda, U., Mutowo, M. P., Smith, B. J., Wluka, A. E., & Renzaho, A. M. N. (2015). Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 31(3), 421-429.
<https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.06.017>
40. Greenberg, H. S., Kazak, A. E., & Meadows, A. T. (1989). Psychologic functioning in 8- to 16-year-old cancer survivors and their parents. *The Journal of Pediatrics*, 114(3), 488-493. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(89\)80581-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(89)80581-5)
41. Groves, N. J., McGrath, J. J., & Burne, T. H. (2014). Vitamin D as a neurosteroid affecting the developing and adult brain. *Annual review of nutrition*, 34, 117–141.
<https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071813-105557>
42. Högberg, G., Gustafsson, S. A., Hällström, T., Gustafsson, T., Klawitter, B., & Petersson, M. (2012). Depressed adolescents in a case-series were low in vitamin D and depression was ameliorated by vitamin D supplementation. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 101(7), 779-783. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2012.02655.x>
43. Holick, M. F., & Chen, T. C. (2008). Vitamin D deficiency: A worldwide problem with health consequences. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 87(4), 1080S-6S.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/87.4.1080S>

44. Humble, M. B. (2010). Vitamin D, light and mental health. *Journal of Photochemistry and Photobiology. B, Biology*, 101(2), 142-149.
<https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2010.08.003>
45. Jonas, B. S., & Mussolino, M. E. (2000). Symptoms of depression as a prospective risk factor for stroke. *Psychosomatic Medicine*, 62(4), 463-471.
<https://doi.org/10.1097/00006842-200007000-00001>
46. Jorde, R., Sneve, M., Figenschau, Y., Svartberg, J., & Waterloo, K. (2008). Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: Randomized double blind trial. *Journal of Internal Medicine*, 264(6), 599-609.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2008.02008.x>
47. Ju, H., S., C., Trump, D., & Wetzler, M. (2011). Vitamin D and Acute Myeloid Leukemia. En M. Antica (Ed.), *Acute Leukemia—The Scientist's Perspective and Challenge*. InTech.
<https://doi.org/10.5772/24667>
48. Ju, S.-Y., Lee, Y.-J., & Jeong, S.-N. (2013). Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of depression: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 17(5), 447-455. <https://doi.org/10.1007/s12603-012-0418-0>
49. Kamal, M., Bener, A., & Ehlayel, M. S. (2014). Is high prevalence of vitamin D deficiency a correlate for attention deficit hyperactivity disorder? *Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 6(2), 73-78. <https://doi.org/10.1007/s12402-014-0130-5>
50. Karabel, M., Şimşek, Ş., Haspolat, Y. K., Kelekçi, S., Tuncel, T., Şen, V., Uluca, Ü., Tan, İ., & Şahin, C. (2016). *The Association between Depression and Vitamin D and Parathyroid Hormone Levels in Adolescents*. 2, 8.
51. Kessler, R. C., Borges, G., & Walters, E. E. (1999). Prevalence of and risk factors for lifetime suicide attempts in the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 56(7), 617-626. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.7.617>
52. Khoraminy, N., Tehrani-Doost, M., Jazayeri, S., Hosseini, A., & Djazayeri, A. (2013). Therapeutic effects of vitamin D as adjunctive therapy to fluoxetine in patients with major depressive disorder. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 47(3), 271-275. <https://doi.org/10.1177/0004867412465022>
53. Kjærgaard, M., Waterloo, K., Wang, C. E. A., Almås, B., Figenschau, Y., Hutchinson, M. S., Svartberg, J., & Jorde, R. (2012). Effect of vitamin D supplement on depression scores

- in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D: Nested case-control study and randomised clinical trial. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 201(5), 360-368. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.104349>
54. Koh, A. Y., & Pizzo, P. A. (2012). Infections in Children with Cancer. En *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* (pp. 573-579.e3). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-2702-9.00100-8>
55. Kohler, O., Krogh, J., Mors, O., & Benros, M. E. (2016). Inflammation in Depression and the Potential for Anti-Inflammatory Treatment. *Current Neuropharmacology*, 14(7), 732-742. <https://doi.org/10.2174/1570159x14666151208113700>
56. Kovacs, M. & Multi-Health Systems Inc. (2003). *Children's depression inventory (CDI): Technical manual update*. Multi-Health Systems, Inc.
57. Kovacs, M. (2004). *Inventario de Depresión Infantil*. Madrid: TEA Ediciones.
58. Kunin-Batson, A. S., Lu, X., Balsamo, L., Graber, K., Devidas, M., Hunger, S. P., Carroll, W. L., Winick, N. J., Mattano, L. A., Maloney, K. W., & Kadan-Lottick, N. S. (2016). Prevalence and predictors of anxiety and depression after completion of chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: A prospective longitudinal study: Emotional Functioning after Childhood ALL. *Cancer*, 122(10), 1608-1617. <https://doi.org/10.1002/cncr.29946>
59. Lansdowne, A. T., & Provost, S. C. (1998). Vitamin D3 enhances mood in healthy subjects during winter. *Psychopharmacology*, 135(4), 319-323. <https://doi.org/10.1007/s002130050517>
60. Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA et al. Depression as a risk factor for coronary artery disease: Evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosom Med* 2004; 66:305–315.
61. Li, G., Mbuagbaw, L., Samaan, Z., Falavigna, M., Zhang, S., Adachi, J. D., Cheng, J., Papaioannou, A., & Thabane, L. (2014). Efficacy of vitamin D supplementation in depression in adults: A systematic review. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(3), 757-767. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3450>
62. Li, L., Zhou, H., Yang, X., Zhao, L., & Yu, X. (2014). Relationships between 25-Hydroxyvitamin D and Nocturnal Enuresis in Five- to Seven-Year-Old Children. *PLOS ONE*, 9(6), e99316. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099316>

63. Liu, W., Cheung, Y. T., Brinkman, T. M., Banerjee, P., Srivastava, D., Nolan, V. G., Zhang, H., Gurney, J. G., Pui, C.-H., Robison, L. L., Hudson, M. M., & Krull, K. R. (2018). Behavioral symptoms and psychiatric disorders in child and adolescent long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only. *Psycho-Oncology*, 27(6), 1597-1607. <https://doi.org/10.1002/pon.4699>
64. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology—5th Edition*. (s. f.). Recuperado 23 de noviembre de 2021, de <https://www.elsevier.com/books/manual-of-pediatric-hematology-and-oncology/lanzkowsky/978-0-12-375154-6>
65. May, H. T., Bair, T. L., Lappé, D. L., Anderson, J. L., Horne, B. D., Carlquist, J. F., & Muhlestein, J. B. (2010). Association of vitamin D levels with incident depression among a general cardiovascular population. *American Heart Journal*, 159(6), 1037-1043. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.03.017>
66. McCann, J. C., & Ames, B. N. (2008). Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction? *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 22(4), 982-1001. <https://doi.org/10.1096/fj.07-9326rev>
67. Méndez X, Orgilés M, López-roig S, Espada JP. Atención psicológica en el cáncer infantil. PSIC [Internet]. 2004, 1(1):139 -154.
68. Menon, V., & Ameen, S. (2017). Immunoinflammatory Therapies in Psychiatry: Current Evidence Base. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 39(6), 721-726. https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_505_17
69. Meyer, T., Becker, A., Sundermann, J., Rothenberger, A., & Herrmann-Lingen, C. (2017). Attention deficit-hyperactivity disorder is associated with reduced blood pressure and serum vitamin D levels: Results from the nationwide German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *European Child & Adolescent Psychiatry*, 26(2), 165-175. <https://doi.org/10.1007/s00787-016-0852-3>
70. Milaneschi, Y., Hoogendijk, W., Lips, P., Heijboer, A. C., Schoevers, R., van Hemert, A. M., Beekman, A. T. F., Smit, J. H., & Penninx, B. W. J. H. (2014). The association between low vitamin D and depressive disorders. *Molecular Psychiatry*, 19(4), 444-451. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.36>

71. Milaneschi, Y., Shardell, M., Corsi, A. M., Vazzana, R., Bandinelli, S., Guralnik, J. M., & Ferrucci, L. (2010). Serum 25-Hydroxyvitamin D and Depressive Symptoms in Older Women and Men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(7), 3225-3233. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0347>
72. Miller, A. H., & Raison, C. L. (2016). The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature Reviews. Immunology*, 16(1), 22-34. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>
73. Mozaffari-Khosravi, H., Nabizade, L., Yassini-Ardakani, S. M., Hadinedoushan, H., & Barzegar, K. (2013). The effect of 2 different single injections of high dose of vitamin D on improving the depression in depressed patients with vitamin D deficiency: A randomized clinical trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 33(3), 378-385. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31828f619a>
74. Muscogiuri, G., Altieri, B., Penna-Martinez, M., & Badenhop, K. (2015). Focus on vitamin D and the adrenal gland. *Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones Et Metabolisme*, 47(4), 239-246. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1396893>
75. Muthuramalingam, A., Menon, V., Rajkumar, R. P., & Negi, V. S. (2016). Is Depression an Inflammatory Disease? Findings from a Cross-Sectional Study at a Tertiary Care Center. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 38(2), 114-119. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.178772>
76. Myers, R. M., Balsamo, L., Lu, X., Devidas, M., Hunger, S. P., Carroll, W. L., Winick, N. J., Maloney, K. W., & Kadan-Lottick, N. S. (2014). A prospective study of anxiety, depression, and behavioral changes in the first year after a diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer*, 120(9), 1417-1425. <https://doi.org/10.1002/cncr.28578>
77. Nc, Lovejoy., & Matteis, M. (1997). Cognitive-behavioral interventions to manage depression in patients with cancer: Research and theoretical initiatives. *Cancer Nursing*, 20(3). <https://doi.org/10.1097/00002820-199706000-00001>
78. Oliveira, J., Bandim, J. M., & Cabral Filho, J. E. (2009). Transtornos depressivos em crianças com leucemia linfóide aguda e com insuficiência renal crônica terminal: Estudo

de série de casos. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 58, 212-216.

<https://doi.org/10.1590/S0047-20852009000300013>

79. Ortega, J. A., Nesbit, M. E., Donaldson, M. H., Hittle, R. E., Weiner, J., Karon, M., & Hammond, D. (1977). L-Asparaginase, vincristine, and prednisone for induction of first remission in acute lymphocytic leukemia. *Cancer Research*, 37(2), 535-540.
80. Pan, A., Lu, L., Franco, O. H., Yu, Z., Li, H., & Lin, X. (2009). Association between depressive symptoms and 25-hydroxyvitamin D in middle-aged and elderly Chinese. *Journal of Affective Disorders*, 118(1-3), 240-243.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.02.002>
81. Parker, G., & Brotchie, H. (2011). «D» for depression: Any role for vitamin D? «Food for Thought» II. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 124(4), 243-249.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01705.x>
82. Pérez, E. H., & Rubio, J. A. R. (2013). La hospitalización: Un paréntesis en la vida del niño. Atención educativa en población infantil hospitalizada. *Perspectiva Educativa*, 52(1), 167-181.
83. Polak, M. A., Houghton, L. A., Reeder, A. I., Harper, M. J., & Conner, T. S. (2014). Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and depressive symptoms among young adult men and women. *Nutrients*, 6(11), 4720-4730. <https://doi.org/10.3390/nu6114720>
84. Prüfer, K., Veenstra, T. D., Jirikowski, G. F., & Kumar, R. (1999). Distribution of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor immunoreactivity in the rat brain and spinal cord. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 16(2), 135-145. [https://doi.org/10.1016/s0891-0618\(99\)00002-2](https://doi.org/10.1016/s0891-0618(99)00002-2)
85. Pui, C.-H. (2000). Acute lymphoblastic leukemia in children. *Current Opinion in Oncology*, 12(1), 3-12.
86. Pui, C.-H., & Evans, W. E. (2006). Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *The New England Journal of Medicine*, 354(2), 166-178. <https://doi.org/10.1056/NEJMra052603>
87. Pui, C.-H., Robison, L. L., & Look, A. T. (2008). Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet (London, England)*, 371(9617), 1030-1043. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60457-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60457-2)
88. Real Academia Española: Diccionario de la lengua española, 23.^a ed., [versión 23.4 en línea]. <<https://dle.rae.es>>.

89. Rivas-Molina, N. S., Mireles-Pérez, E. O., Soto-Padilla, J. M., González-Reyes, N. A., Barajas-Serrano, T. L., & León, J. C. B. de. (2015). Depresión en escolares y adolescentes portadores de leucemia aguda en fase de tratamiento. *Gaceta Médica de México*, *151*(2), 186-191.
90. Robb, S. L., & Hanson-Abromeit, D. (2014). A review of supportive care interventions to manage distress in young children with cancer and parents. *Cancer Nursing*, *37*(4), E1-E26. <https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000095>
91. Rodríguez, L., González-Llano, Ó., Mancias, C., Pompa, T., González, G., Sandoval, A., Palafox, M. T., Tamez, L., Tovar, C., & Gómez-Almaguer, D. (2010). Observaciones sobre la incidencia de leucemias agudas en el Noreste de México. *Revista de Hematología*, *11*(2), 78-81.
92. Roman-Gomez, J., Jimenez-Velasco, A., Agirre, X., Castillejo, J. A., Navarro, G., Jose-Eneriz, E. S., Garate, L., Cordeu, L., Cervantes, F., Prosper, F., Heiniger, A., & Torres, A. (2007). Epigenetic regulation of PRAME gene in chronic myeloid leukemia. *Leukemia Research*, *31*(11), 1521-1528. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2007.02.016>
93. Saad, K., Abdel-Rahman, A. A., Elserogy, Y. M., Al-Atram, A. A., Cannell, J. J., Bjørklund, G., Abdel-Reheim, M. K., Othman, H. A. K., El-Houfey, A. A., Abd El-Aziz, N. H. R., Abd El-Baseer, K. A., Ahmed, A. E., & Ali, A. M. (2016). Vitamin D status in autism spectrum disorders and the efficacy of vitamin D supplementation in autistic children. *Nutritional Neuroscience*, *19*(8), 346-351. <https://doi.org/10.1179/1476830515Y.0000000019>
94. Sanders, K. M., Stuart, A. L., Williamson, E. J., Jacka, F. N., Dodd, S., Nicholson, G., & Berk, M. (2011). Annual high-dose vitamin D3 and mental well-being: Randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *198*(5), 357-364. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.087544>
95. Scott KM, Von Korff M, Alonso J, Angermeyer MC et al. Mental–physical co–morbidity and its relationship with disability: results from the World Mental Health Surveys. *Psychol Med* 2009; *39*(1):33–43.
96. Shaffer, J. A., Edmondson, D., Wasson, L. T., Falzon, L., Homma, K., Ezeokoli, N., Li, P., & Davidson, K. W. (2014). Vitamin D supplementation for depressive symptoms: A

- systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychosomatic Medicine*, 76(3), 190-196. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000044>
97. Sharan, P., Mehta, M., & Chaudhry, V. P. (1999). psychiatric morbidity in children suffering from acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Hematology and Oncology*, 16(1), 49-54. <https://doi.org/10.1080/088800199277597>
98. Simmons, J. H., Chow, E. J., Koehler, E., Esbenshade, A., Smith, L.-A., Sanders, J., & Friedman, D. (2011). Significant 25-Hydroxyvitamin D Deficiency in Child and Adolescent Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia: Treatment with Chemotherapy Compared with Allogeneic Stem Cell Transplant. *Pediatric blood & cancer*, 56(7), 1114-1119. <https://doi.org/10.1002/pbc.22949>
99. Song, C., & Wang, H. (2011). Cytokines mediated inflammation and decreased neurogenesis in animal models of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 35(3), 760-768. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.06.020>
100. Spedding, S. (2014). Vitamin D and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Studies with and without Biological Flaws. *Nutrients*, 6(4), 1501-1518. <https://doi.org/10.3390/nu6041501>
101. Sullivan, S., Wills, A., Lawlor, D., McGrath, J., & Zammit, S. (2013). Prenatal vitamin D status and risk of psychotic experiences at age 18years-a longitudinal birth cohort. *Schizophrenia Research*, 148(1-3), 87-92. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.015>
102. Thomas, X., Chelghoum, Y., Fanari, N., & Cannas, G. (2011). Serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with prognosis in hematological malignancies. *Hematology*, 16(5), 278-283. <https://doi.org/10.1179/102453311X13085644679908>
103. Tolppanen, A. M., Sayers, A., Fraser, W. D., Lewis, G., Zammit, S., & Lawlor, D. A. (2012). The association of 25-hydroxyvitamin D3 and D2 with behavioural problems in childhood. *PloS one*, 7(7), e40097. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040097>
104. Torre, I. M. de la, Álvarez, J. F. L., Chávez-Hernández, A.-M., Godoy, S. A. S., & Soto, N. Y. T. (2016). Propiedades psicométricas del CDI en una muestra no clínica de niños de la ciudad de Hermosillo, México. *Psicología y Salud*, 26(2), 273-282.
105. *Treatment of Children with Acute Lymphocytic Leukemia (ALL)*. (s. f.). Recuperado 23 de noviembre de 2021, de <https://www.cancer.org/cancer/leukemia-in-children/treating/children-with-all.html>

106. Van den Ouweland, J. M. W., Beijers, A. M., Demacker, P. N. M., & van Daal, H. (2010). Measurement of 25-OH-vitamin D in human serum using liquid chromatography tandem-mass spectrometry with comparison to radioimmunoassay and automated immunoassay. *Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 878(15-16), 1163-1168. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2010.03.035>.
107. Wang, Y., Liu, Y., Lian, Y., Li, N., Liu, H., & Li, G. (2016). Efficacy of High-Dose Supplementation With Oral Vitamin D3 on Depressive Symptoms in Dialysis Patients With Vitamin D3 Insufficiency: A Prospective, Randomized, Double-Blind Study. *Journal of clinical psychopharmacology*, 36(3), 229–235. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000486>
108. Wierzbicka, J. M., Żmijewski, M. A., Piotrowska, A., Nedoszytko, B., Lange, M., Tuckey, R. C., & Slominski, A. T. (2016). Bioactive forms of vitamin D selectively stimulate the skin analog of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in human epidermal keratinocytes. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 437, 312-322. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.08.006>
109. Zeltzer, L. K., Recklitis, C., Buchbinder, D., Zebrack, B., Casillas, J., Tsao, J. C. I., Lu, Q., & Krull, K. (2009). Psychological Status in Childhood Cancer Survivors: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*, 27(14), 2396-2404. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.1433>
110. Zhou, Q., Shao, Y., Gan, Z., & Fang, L. (2019). Lower vitamin D levels are associated with depression in patients with gout. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 15, 227-231. <https://doi.org/10.2147/NDT.S193114>

17. ANEXOS

Anexo 1



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3603
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COEPRIS 17 CI 09 015 042

Registro COMROÉTICA CONROEÉTICA 09 CEI 032 2017125

FECHA Martes, 17 de agosto de 2021

Dra. María de Lourdes Barbosa Cortés

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de Investigación con título "**Niveles séricos de vitamina D y depresión en niños con leucemia linfoblástica aguda**" que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2021-3603-037

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dra. Rocío Cárdenas Navarrete

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

Imprimir

Anexo 2



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Coordinación de Investigación en Salud
UMAE Hospital de Pediatría CMN S XXI

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PADRES O REPRESENTANTES LEGALES DE NIÑOS QUE VAN A PARTICIPAR EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:

Niveles séricos de vitamina D y depresión en niños con leucemia linfoblástica aguda

Lugar y Fecha _____

No. de registro _____

Estimado(a) padre, madre o tutor, se está invitando a su hijo(a) a participar en un estudio de investigación que se lleva a cabo en la Unidad de Investigación Médica en Nutrición y los Servicios de Hematología y Salud Mental de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional siglo XXI.

Su hijo ha sido invitado(a) a participar en este estudio, debido a que los efectos de la enfermedad (leucemia linfoblástica aguda), como su tratamiento y la permanencia en el hospital pueden ocasionarle cambios de ánimo por lo que pensamos que pudiera ser un buen candidato para participar en este proyecto. El objetivo del estudio es evaluar la presencia de sentimientos como la tristeza, cansancio, que su hijo se encuentre sin ganas de hacer las cosas, que tenga miedo a vivir o que sienta que algo malo pueda pasar, alteraciones del ánimo conocidas como depresión. Al mismo tiempo queremos conocer cuanta vitamina D tiene en su cuerpo. La vitamina D, es un nutrimento que se forma en nuestro cuerpo cuando salimos al sol y también se encuentra en alimentos como el huevo, la leche y el pescado y ayuda a que nuestros huesos sean fuertes.

La participación en este estudio es voluntaria, por lo que pedimos lea cuidadosamente la información que le proporcionamos y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no dejar participar a su hijo(a).

Si usted acepta que participe su hijo(a) ocurrirá lo siguiente:

- Se le pedirá responder una serie de preguntas que miden la presencia de sentimientos como la tristeza, miedo, angustia. El cuestionario será aplicado por un psicólogo. Los cuestionarios serán aplicados sin presión de tiempo y en un ambiente confortable. Esta información será totalmente confidencial. Pudiera ser que durante la entrevista, alguna de estas preguntas le hicieran sentir incómodo. Su hijo(a) tiene todo el derecho de no responder a cualquier pregunta que le incomode.
- Toma de muestras biológicas: Se le solicitará en una sola ocasión una muestra de sangre periférica venosa, aproximadamente 7 ml (una cucharadita) para evaluar cuanta vitamina D tiene.

Posibles riesgos

La toma de muestra de sangre implica un riesgo mínimo, en algunas ocasiones el procedimiento puede causarle un poco de dolor o una discreta molestia, es posible que se pueda formar un moretón. Siempre que sea posible se tratará de coincidir con el laboratorio clínico para obtener la muestra de un solo piquete. Esta investigación implica un riesgo mínimo de acuerdo a la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de Investigación para la salud en seres humanos.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio

De confirmarse que su hijo(a) presenta estos sentimientos de cambios de ánimo conocidos como depresión y/o un nivel bajo de vitamina D se referirá al Servicio de Salud Mental y de Nutrición y Dietología, con los que cuenta el Hospital de Pediatría para su seguimiento y orientación.

Privacidad y confidencialidad

La información que nos proporciona de su hijo(a) que pudiera ser utilizada para identificarlo (a) será guardada de manera confidencial y por separado al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de su prueba en sangre de vitamina D, para garantizar su privacidad.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o difundidos en conferencias, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Solo proporcionaremos la información de su hijo o hija si fuera necesario para proteger sus derechos, su bienestar o si lo requiere la ley. En relación a la aplicación de cuestionarios se protegerá su confidencialidad, para ello se les asignará un número de folio individual, con el que se identificará en la base de datos diseñada para el estudio. Los pacientes tendrán el derecho a estar informados de las determinaciones de laboratorio (niveles séricos de vitamina D) y de los resultados de evaluación clínica (depresión). La información será resguardada en dispositivos electrónicos por el investigador principal durante un periodo de 5 años.

Si usted decide que su hijo(a) no participe en el estudio, seguirá recibiendo la atención brindada por el IMSS y se le ofrecerán los procedimientos y tratamientos habituales. De la misma forma, su hijo(a) podrá abandonar el estudio en el momento que así lo decida, sin que eso afecte el seguimiento o la atención que se le proporciona en el IMSS. Por la participación de su hijo(a) en el estudio usted no tendrá que hacer ningún gasto y tampoco recibirá ningún pago.

Personal de contacto para dudas o aclaraciones sobre el estudio

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse con la investigadora responsable la Dra. María de Lourdes Barbosa Cortés al teléfono 56276900 ext. 22484, 22483 de lunes a viernes de las 9:00 a las 15:00 horas, en la Unidad de Investigación Médica del Centro Médico Nacional SXXI.

Personal de contacto sobre los derechos de su hijo como participante de un estudio de investigación.

Si usted tiene dudas o preguntas sobre los derechos de su hijo al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables del Comité de Ética e Investigación de la UMAE Hospital de Pediatría CMN S XXI del IMSS, correo electrónico: eticainvest.hpcmnsxxi@mail.com

Declaración de consentimiento informado.

Declaro que se me ha informado ampliamente con claridad y he leído (o alguien me ha leído) en que consiste el estudio, además de los posibles riesgos e inconvenientes, molestias y beneficios derivados de la participación de mi hijo(a) en el estudio antes mencionado. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis dudas han sido aclaradas; Al firmar este formato estoy de acuerdo en que participe mi hijo(a) en la investigación que aquí se describe.

- No acepto que mi familiar o representado participe en el estudio.
- Si acepto que mi familiar o representado participe y que se tome la muestra solo para este estudio.
- Si acepto que mi familiar o representado participe y que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros, conservando su sangre hasta por ____ años tras lo cual se destruirá la misma.

Nombre y firma del padre o tutor o representante legal

Nombre y firma de la madre o tutor o representante legal

Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado

Testigo 1 Nombre, dirección, relación con el paciente y firma

Testigo 2 Nombre, dirección, relación con el paciente y firma

Anexo 3



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

Carta de asentimiento en menores de edad (8 a 17 años)

Nombre del estudio: **Niveles séricos de vitamina D y depresión en niños con leucemia linfoblástica aguda”**

Número de registro institucional _____

Hola, mi nombre es _____ y trabajo en el Instituto Mexicano del Seguro Social.

Te estamos invitando a a participar en este estudio, debido a que la enfermedad que tienes como su tratamiento y tus visitas al hospital pueden hacerte sentir triste, cansado, sin ganas, con miedo o preocupado y esto se conoce como depresión. Por lo que nosotros queremos medir estos cambios de ánimo y al mismo tiempo queremos conocer cuanta vitamina D tienes en tu cuerpo. La vitamina D, es un nutrimento que se forma en nuestro cuerpo cuando salimos al sol y también se encuentra en alimentos como el huevo, la leche y el pescado y ayuda a que nuestros huesos sean fuertes.

Tu participación consistirá en asistir a la Unidad de Investigación Médica en Nutrición a cita en una sola ocasión. Es importante que sepas que como parte de tu revisión será necesario pesarte y saber cuánto mides, también tendrás que contestar unas preguntas y tomarte una muestra de sangre, en cantidad similar a una cucharadita sopera (7 ml). Ninguna persona verá las respuestas del cuestionario, las medidas de tu estatura y peso ni los resultados de tu sangre.

Tu participación en el estudio es voluntaria, es decir, aun cuando tu papá o mamá hayan dicho que puedes participar, si tú no quieres hacerlo puedes decir que no. Es tu decisión si participas o no en el estudio. También es importante que sepas que si en un momento dado ya no quieres continuar en el estudio, no habrá ningún problema, o si no quieres responder a alguna pregunta en particular, tampoco habrá problema.

Esta información será confidencial. Esto quiere decir que no diremos a nadie tus respuestas o resultados sin que tú lo autorices, solo lo sabrán las personas que forman parte del equipo de este estudio.

Si aceptas participar, te pido que por favor pongas una (x) en el cuadrado de abajo que dice “Sí quiero participar” y escribe tu nombre. Si **no** quieres participar, déjalo en blanco.

Si quiero participar

Nombre: _____

Nombre y firma de la persona que obtiene el asentimiento: _____

Fecha: _____

Clave: 2810-009-014



Anexo 4

Inventario CDI (Children's Depression Inventory) o Inventario de Depresión Infantil, de M. Kovacs
Registro proyecto: R-2021-3603-037

Fecha: _____

Folio: _____

Instrucciones de Aplicación:

*"Este es un cuestionario que tiene oraciones que están en grupos de tres. Escoge en cada grupo una oración, la que mejor diga cómo te has portado, cómo te has sentido en las **ÚLTIMAS DOS SEMANAS**, luego coloca una marca como una 'X' en los espacios que correspondan. No hay respuesta correcta ni falsa, solo trata de contestar con la mayor sinceridad, lo que es cierto para ti"*

1-

- De vez en cuando estoy triste.
- Muchas veces estoy triste.
- Siempre estoy triste.

2-

- Nunca me va a salir nada bien.
- No estoy muy seguro de si las cosas me van a salir bien.
- Las cosas me van a salir bien.

3-

- La mayoría de las cosas las hago bien.
- Muchas cosas las hago mal.
- Todo lo hago mal.

4-

- Muchas cosas me divierten.
- Algunas cosas me divierten.
- Nada me divierte.

5-

- Siempre soy malo o mala.
- Muchas veces soy malo o mala.
- Algunas veces soy malo o mala.

6-

- A veces pienso que me puedan pasar cosas malas.
- Me preocupa que pasen cosas malas.
- Estoy seguro de que me pasarán cosas muy malas.

7-

- Me odio.
- No me gusta como soy.
- Me gusta como soy.

8-

- Todas las cosas malas son por mi culpa.
- Muchas cosas malas son por mi culpa.

- Generalmente no tengo la culpa de que pasen cosas
- Registro proyecto: R-2021-3603-037

9-

- No pienso en matarme.
- Pienso en matarme pero no lo haría.
- Quiero matarme.

10-

- Todos los días tengo ganas de llorar.
- Muchos días tengo ganas de llorar.
- De vez en cuando tengo ganas de llorar.

11-

- Siempre me preocupan las cosas.
- Muchas veces me preocupan las cosas.

12-

- De vez en cuando me preocupan las cosas.
- Me gusta estar con la gente.
- Muchas veces no me gusta estar con la gente.
- Nunca me gusta estar con la gente.

13-

- No puedo decidirme.
- Me cuesta decidirme.
- Me decido fácilmente.
- Soy simpático o simpática.
- Hay algunas cosas de mi apariencia que no me gustan.
- Soy feo o fea.

14-

malas.

Folio: _____

15-

- Siempre me cuesta hacer las tareas.
- Muchas veces me cuesta hacer las tareas.
- No me cuesta hacer las tareas.

16-

- Todas las noches me cuesta dormir.
- Muchas veces me cuesta dormir.
- Duermo muy bien.

17-

- De vez en cuando estoy cansado o cansada.
- Muchos días estoy cansado o cansada.
- Siempre estoy cansado o cansada.

18-

- La mayoría de los días no tengo ganas de comer.
- Muchos días no tengo ganas de comer.

19-

- Como muy bien.
- No me preocupan el dolor ni la enfermedad.
- Muchas veces me preocupan el dolor y la enfermedad.
- Siempre me preocupan el dolor y la enfermedad.

20-

- Nunca me siento solo o sola.
- Muchas veces me siento solo o sola.
- Siempre me siento solo o sola.

Registro proyecto: R-2021-3603-037

Folio: _____

21-

- Nunca me divierto en el colegio.
- Sólo a veces me divierto en el colegio.
- Muchas veces me divierto en el colegio.

22'-

- Tengo muchos amigos.
- Tengo algunos amigos, pero me gustaría tener más.
- No tengo amigos.

23-

- Mi trabajo en el colegio es bueno.
- Mi trabajo en el colegio no es tan bueno como antes.
- Llevo muy mal los cursos que antes llevaba muy bien.

24-

- Nunca podré ser tan bueno como otros niños.
- Si quiero, puedo ser tan bueno como otros niños.
- Soy tan bueno como otros niños.

25-

- Nadie me quiere.
- No estoy seguro de que alguien me quiera.
- Estoy seguro de que alguien me quiere.

26-

- Generalmente hago lo que me dicen.
- Muchas veces no hago lo que me dicen.
- Nunca hago lo que me dicen.

27-

- Me llevo bien con la gente.
- Muchas veces me peleo.
- Siempre me peleo

