



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INVESTIGACIÓN CLÍNICA EXPERIMENTAL EN SALUD
FARMACOLOGÍA CLÍNICA

“UTILIDAD PRONÓSTICA DE LOS NIVELES SÉRICOS DE CALCIDIOL PARA
PREDECIR LA APARICIÓN DE EPISODIOS DE NEUTROPENIA FEBRIL EN
NIÑOS QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA A BASE DE ANTRACICLINAS”

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRÍA EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:
KARLA MARIANA SILVA JIVAJA

DR. OSVALDO DANIEL CASTELÁN MARTÍNEZ
FES ZARAGOZA, UNAM

DR. MIGUEL ÁNGEL PALOMO COLLI
HIMFG

DRA. ADRIANA GUTIÉRREZ HOYA
CÁTEDRA CONACYT

CDMX, DICIEMBRE 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicatorias

Doy gracias a Dios, por permitirme subir un escalón más, por su luz para tomar cada una de las decisiones que se me han presentado a lo largo de la vida y guiarme hasta este punto.

Quiero otorgar una dedicatoria especial a mis padres, ya que gracias a todo su apoyo, amor y confianza que me han brindando desde pequeña he culminado otra etapa muy importante para mi formación académica, profesional y que me llena de felicidad. Les doy gracias por estar tanto en las buenas como en las malas, por sus consejos y por guiarme en cada paso hasta el día de hoy.

Además, quiero agradecerle a mi hermano porque siempre ha estado como un apoyo emocional en todos los sentidos de mi vida, por sus consejos y palabras de amor y aliento.

Por último y no menos importantes, les doy gracias a mis abuelos ya que a pesar de que la convivencia no es tan cercana como con mis padres y mi hermano, desde pequeña me cuidaron y hasta la fecha me han dado consejos para seguir creciendo como persona en todos los sentidos.

Agradezco a todos por su amor, cariño, apoyo y confianza que a lo largo de mi vida me han brindado y este nuevo logro es por y para ustedes, quiero compartir esto que me llena de felicidad y de orgullo. Sé que, sin alguno de ustedes, el triunfo no hubiera sido igual de enriquecedor.

Agradecimientos

Agradezco al Dr. Osvaldo Daniel Castelán Martínez por depositar su confianza en mí y otorgarme la oportunidad de pertenecer a su equipo de investigación y de ser la persona que lideró este proyecto de maestría, así como en su momento de licenciatura. Agradezco por el tiempo que invirtió en mi formación, por sus enseñanzas y la paciencia que tuvo día con día para encaminarme y motivarme hacia el camino de la investigación clínica.

Al Dr. Miguel Ángel Palomo Colli porque desde licenciatura hasta el presente, me abrió las puertas en el HIMFG para desarrollarme profesionalmente, además de las experiencias y conocimientos que me otorgó durante la estancia en el hospital.

Al laboratorio 5 de la UMIEZ que pertenece a la FES Zaragoza y a la Dra. Martha que junto con el Dr. Osvaldo, permitieron el uso de su material y equipo para poder procesar las muestras sanguíneas necesarias para obtener los resultados y conclusiones de este proyecto de maestría.

Al campo disciplinario de Farmacología Clínica que pertenece al programa de Investigación Clínica y Experimental en la Salud de la Maestría en Ciencias Médicas y Odontológicas de la Salud de la UNAM, así como a los docentes que me impartieron clases y compartieron sus conocimientos, brindando la oportunidad de desarrollarme y crecer profesionalmente.

El presente proyecto de investigación fue realizado gracias al financiamiento por el Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT-IN217321) de la UNAM.

Este proyecto de investigación fue realizado gracias a la Beca para Estudios de Posgrado, otorgada por CONACyT con el número 779239.

Mis agradecimientos a la obtención de la beca DGAPA con el número de folio 275122 que permitieron tener los recursos necesarios para la culminación del presente proyecto.

Índice de contenido

1. Resumen	1
2. Marco teórico.....	2
2.1 Cáncer en pacientes pediátricos	2
2.2 Quimioterapia a base de antraciclinas	3
2.3 Neutropenia febril en pacientes pediátricos con cáncer	4
2.4 Factores asociados a la aparición de episodios de NF	5
2.5 Vitamina D, calcidiol, calcitriol	5
2.6 Función de la VD en el sistema inmune	6
2.7 Deficiencia de VD en enfermedades infecciosas	8
2.8 Deficiencia de calcidiol en niños mexicanos	9
3. Planteamiento del problema y justificación.....	11
4. Pregunta de investigación	12
5. Hipótesis.....	12
6. Objetivos	13
6.1 General	13
6.2 Específicos.....	13
6.3 Secundarios	13
7. Material y métodos	14
7.1 Diseño del estudio.....	14
7.2 Participantes	14
7.3 Criterios de inclusión.....	14
7.4 Criterios de exclusión.....	14
7.5 Criterios de eliminación.....	15
7.6 Operacionalización de las variables.....	15
7.7 Procedimiento	18
7.7.1. Determinación de las concentraciones séricas de calcidiol	19
7.8 Plan de análisis de datos	21
8. Consideraciones éticas	23
9. Consideraciones de bioseguridad	23
10. Resultados	25

11. Discusión.....	36
12. Conclusión.....	44
13. Referencias bibliográficas	45

1. Resumen

Introducción. La fiebre acompañada de neutropenia son signos de infección en pacientes pediátricos con cáncer (PPC) que acuden a la sala de emergencias, en especial en aquellos que reciben esquemas de quimioterapia a base de antraciclinas (QBA). La vitamina D (VD), medida a través de los niveles plasmáticos de calcidiol (NPC), tiene un papel regulador en el sistema inmune y ha sido asociada al riesgo de padecer infecciones en pacientes pediátricos.

Objetivo. Determinar el valor pronóstico de los NPC para predecir la aparición de episodios de neutropenia febril (NF) en PPC que reciben QBA.

Métodos. Cohorte prospectiva de PPC. Los NPC fueron determinados previo al inicio de la QBA. Los pacientes incluidos fueron monitoreados durante cada ciclo de quimioterapia hasta que apareciera un episodio de NF o que pasaran seis ciclos y/o finalizaran su QBA. Los NPC fueron determinados mediante ELISA, posteriormente los pacientes fueron categorizados como deficientes (≤ 20 ng/mL) y no deficientes de VD. La utilidad pronóstica fue calculada utilizando riesgo relativo (RR) con intervalos de confianza al 95% (IC95%).

Resultados. Sesenta y cinco pacientes participaron en el estudio. La prevalencia de deficiencia de calcidiol fue del 58.5%, mientras que de la NF fue del 59.6%. La deficiencia de calcidiol previo al inicio de la QBA no predijo a los pacientes que padecerán episodios de NF (RR= 1.05, [IC95%, 0.77-1.43]. Sin embargo, los pacientes con diagnóstico de leucemia (RR= 1.47; IC95%, 1.23-1.77), los niños ≤ 5 años (RR= 1.32, [IC95%, 1.02-1.73]) y los pacientes con bajo peso (RR= 1.35, [IC95%, 1.23-1.77]) fueron susceptibles a padecer NF.

Conclusión. Los NPC no pronostican la aparición de episodios de NF en PPC que reciben QBA.

2. Marco teórico

2.1 Cáncer en pacientes pediátricos

En nuestro país, el cáncer infantil es un problema de salud pública debido a que es la principal causa de muerte por enfermedad entre los 5 y 14 años con más de 2,000 fallecimientos anuales.¹ Los datos del Registro Nacional de Cáncer en Niños y Adolescentes (RCNA) muestran que la incidencia por millón es de 111.4 en niños de 0 a 9 años mientras que en adolescentes (10 a 19 años) es de 68.1.²

La mejora en los métodos diagnósticos y en los tratamientos han conducido al incremento de la supervivencia en los niños con cáncer infantil hasta alcanzar cifras superiores al 80% a cinco años.³⁻⁵ No obstante, la supervivencia nacional en niños y adolescentes registrados en el RCNA es de 57.5%.²

Desafortunadamente, aproximadamente 75% de los niños con cáncer desarrolla una reacción adversa a los medicamentos (RAM) inducida por el tratamiento quimioterapéutico, de las cuales el 37% amenazan su vida, los dejan con secuelas, tiene un impacto negativo en su calidad de vida e incrementan el costo de los cuidados de la salud.⁶ En pacientes pediátricos mexicanos con cáncer que presentaron una RAM asociada a la quimioterapia, el 91.9% de los pacientes requirió ser hospitalizado, el 94.5% necesito de tratamiento, el 0.5% se recuperó con alguna secuela y el 1.4% falleció en consecuencia.⁷ Asimismo, en nuestro país, existen reportes de casos clínicos de pacientes pediátricos que han fallecido a causa de RAM's secundarias al tratamiento para el cáncer.⁸ Sin embargo, el desarrollo de las RAM muestra variabilidad interindividual que sugiere la existencia de factores que predisponen a los pacientes a padecerlas.

2.2 Quimioterapia a base de antraciclinas

Las antraciclinas, como la doxorubicina, la daunorrubicina y la epirubicina, son un grupo de antibióticos citotóxicos ampliamente utilizados en los esquemas de tratamiento esgrimidos para tratar malignidades en la etapa pediátrica debido a que desde su inclusión se observó una mejora en la supervivencia de pacientes que padecían tanto de neoplasias hematológicas como de tumores sólidos.^{9,10} Desafortunadamente, las antraciclinas causan diversas RAM que pueden limitar su uso terapéutico. En este sentido, la doxorubicina ocupa el tercer lugar entre los quimioterapéuticos que más reacciones adversas induce en pacientes pediátricos.¹¹ En general, las reacciones adversas inducidas por las antraciclinas se pueden clasificar en inmediatas (náusea y vómito), mediatas (neutropenia febril) y a largo plazo (cardiotoxicidad).

Diversos mecanismos se han propuesto para explicar la aparición de las RAM's asociadas al uso de antraciclinas, aunque en la mayoría se pueden explicar mediante sus mecanismos citotóxicos que incluyen: 1) la intercalación en la molécula de ADN que resulta en la formación de aductos, 2) El daño al ADN por la supresión de la topoisomerasa, y 3) la generación de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno.¹² Por ejemplo, tanto en células leucémicas como en los precursores mieloides en medula ósea y en leucocitos de sangre periférica, las antraciclinas ingresan rápidamente al núcleo y se intercalan en las cadenas de ADN generando un efecto citotóxico que induce la muerte celular.^{13,14}

2.3 Neutropenia febril en pacientes pediátricos con cáncer

La neutropenia febril (NF) es una reacción adversa de la quimioterapia que involucra una disminución en el recuento absoluto de neutrófilos y la presencia de fiebre asociada a infecciones bacterianas y por hongos.¹⁵ La NF es una emergencia médica que requiere evaluación y tratamiento inmediato. En la población pediátrica con cáncer, la NF es el diagnóstico más común en los niños que ingresan a urgencias, la segunda causa de hospitalización en pacientes con cualquier tipo de cáncer y la primera causa de hospitalización en pacientes leucemia linfoblástica aguda.¹⁶⁻¹⁸

En pacientes pediátricos mexicanos, la NF es la RAM con mayor frecuencia con una prevalencia que ronda en un 50% de los niños que reciben quimioterapia.¹⁷⁻¹⁹ No obstante, en los pacientes que reciben quimioterapia a base de antraciclinas se ha reportado una incidencia de NF del 67.7%.²⁰ Además, las antraciclinas han sido asociadas como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de NF en pacientes pediátricos con tumores sólidos.¹⁹ Además de ser una RAM común entre los pacientes que reciben quimioterapia, el tratamiento de la NF requiere una hospitalización que fluctúa entre 6 y 10 días con un costo estimado de 252 dólares por día que puede aumentar el costo de tratamiento contra el cáncer hasta en un 87%.^{18,21}

Sin embargo, entre el 20 y el 40% de los niños mexicanos que reciben tratamiento quimioterapéutico no desarrollan ningún episodio de NF,^{19,21} este hecho sugiere la presencia de factores inherentes a los pacientes que los hacen susceptibles a padecer la RAM.

2.4 Factores asociados a la aparición de episodios de NF

A lo largo de los años, diversos estudios clínicos han descubierto factores asociados a la aparición de episodios de NF en pacientes pediátricos que reciben quimioterapia, así como a la hospitalización y/o complicaciones subsecuentes a la RAM. Dentro de los factores asociados a la aparición de NF se encuentra la enfermedad avanzada como los estadios de cáncer avanzados, la neutropenia preexistente o tipo de tumores que comprometen la médula ósea como son la LLA y LMA, otros como son las infecciones oportunistas y/o bacteriemias, heridas abiertas o cirugías recientes, un pobre estado nutricional, así como mal funcionamiento renal y otras comorbilidades como la disfunción hepática, enfermedades cardiovasculares, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o presencia de múltiples comorbilidades.^{22,23}

En pacientes pediátricos, los factores asociados a la hospitalización por NF son edades menores a 10 años, sexo masculino, no hispanos y recibir atención médica en dependencias privadas.²⁴ De igual manera, dentro de los esquemas de quimioterapia emplean fármacos a altas dosis que poseen un alto poder mielosupresor y predisponen a los pacientes a presentar una mayor incidencia de episodios de NF, como son las antraciclina.²⁵

2.5 Vitamina D, calcidiol, calcitriol

La vitamina D (VD), conocida como colecalciferol, es un grupo de prohormonas liposolubles cuya fuente principal, en humanos, es la síntesis endógena. No obstante, alrededor del 10% se obtiene a partir de alimentos de origen animal.²⁶ Para ejercer su efecto, el colecalciferol plasmático debe ser activado mediante dos

hidroxilaciones. El calcidiol es el resultado de la primera hidroxilación, es la forma más estable de la VD en suero y es el mejor indicador del estatus de la cantidad hormona en el organismo. La segunda hidroxilación conduce a la formación del calcitriol, que es la forma activa y ejerce su acción mediante el Receptor de Vitamina D (RVD).²⁷ El complejo calcitriol-RVD induce la expresión de genes involucrados en el metabolismo del calcio, la diferenciación celular, apoptosis y la inmunidad.^{28,29}

2.6 Función de la VD en el sistema inmune

Los mecanismos por los que la VD reduce el riesgo de infecciones microbianas se pueden agrupar en tres categorías: barrera física, inmunidad celular natural e inmunidad adaptativa. En diversos epitelios, la VD, disminuye las infecciones virales y de otros microorganismos, mediante el mantenimiento de las uniones intercelulares como son las estrechas y las adherentes.³⁰

El RVD se expresa en la mayoría de las células del sistema inmune incluyendo los linfocitos B, los linfocitos T CD4+ y CD8+, en células dendríticas, macrófagos y neutrófilos.^{31,32} Por otra parte, los linfocitos T, B, las células dendríticas y los macrófagos expresan el CYP27B1 que convierte el calcidiol en calcitriol, este hecho, proporciona a nivel local la forma activa de la VD.³³

En el sistema inmune innato, el calcitriol aumenta la expresión de los receptores tipo Toll (TLRs, por sus siglas en inglés) en los monocitos, macrófagos y células dendríticas. La expresión de los TLRs aumenta el efecto antibacteriano y antiviral mediante la mejora de la fagocitosis y quimiotaxis, protegiendo así al organismo contra infecciones.³⁴⁻³⁶ La activación de los monocitos y macrófagos por TLR

produce una regulación positiva de RVD y CYP27B1, lo que lleva a la inducción del péptido antimicrobiano catelicidina (CAMP, por sus siglas en inglés).^{34,37}

El CAMP exhibe actividad antimicrobiana directa contra un amplio espectro de microorganismos, incluyendo bacterias Gram positivas y Gram negativas, virus envueltos, no envueltos, y hongos.³⁸ Aunque se identificó por primera vez en los neutrófilos, el CAMP también se expresa en monocitos, células dendríticas, linfocitos, células asesinas naturales, así como en células epiteliales de la piel, tracto respiratorio y tracto gastrointestinal.³⁹ El CAMP interacciona con la membrana bacteriana en las regiones que contienen componentes aniónicos e induce una deformación de curvatura en la bicapa de fosfolípidos, así como la translocación de la CAMP desde la membrana externa a la superficie interna que resulta en la interrupción de la homeostasis bacteriana.^{40,41} El calcitriol induce la expresión del CAMP en los monocitos, en las células epiteliales pulmonares e intestinales, los queratinocitos y los trofoblastos de la placenta.⁴²⁻⁴⁶ Asimismo, la VD mejora la capacidad bactericida de los neutrófilos y reduce la producción de citocinas inflamatorias a través de la producción de la interleucina-4.⁴⁷

El calcitriol regula a las células Th17 para mantener la homeostasis inmunológica tanto en el epitelio intestinal como en la piel, en consecuencia, contribuye en la defensa contra de patógenos como *Helicobacter pylori*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida albicans*, *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus sp*; microorganismos relacionados con la inflamación y el daño tisular.⁴⁷⁻⁴⁹

2.7 Deficiencia de VD en enfermedades infecciosas

Evidencia previa sugiere la asociación entre los niveles séricos bajos de VD con diversas enfermedades infecciosas; incluidas infecciones respiratorias,⁵⁰⁻⁵⁴ choque séptico^{55,56} influenza, síndrome de shock del dengue,⁵⁷ mononucleosis infecciosas,⁵⁸ progresión de la tuberculosis⁵⁹ e infecciones de vías urinarias.^{60,61} En recién nacidos (RN) con niveles de calcidiol en sangre <10 ng/mL se observó doble riesgo a desarrollar infecciones respiratorias a los 3 meses de edad, en comparación con los RN con una concentración >30 ng/mL.⁶²

Además, niveles deficientes de calcidiol han sido asociados a complicaciones en pacientes pediátricos con neumonía y bronquiolitis que ingresan a la unidad de cuidados intensivos (UCI).^{63,64} Los pacientes con choque séptico y deficiencia de calcidiol presentan el doble de riesgo de fallecer dentro de los primeros 30 días en comparación con los pacientes con cifras normales.⁶⁵ Asimismo, la deficiencia de calcidiol aumenta el riesgo de muerte a 30 días de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad.⁶⁶ En pacientes pediátricos con anemia aplásica se ha reportado que la deficiencia de calcidiol se presenta en el 65% de los pacientes que desarrolla NF, además, el estudio reporta que los pacientes que fallecieron por complicaciones secundarias a la NF presentaron menores niveles de calcidiol en comparación con aquellos que lograron recuperarse.⁶⁷

2.8 Deficiencia de calcidiol en niños mexicanos

Los niveles séricos de calcidiol son considerados el mejor indicador del estado de la VD entre individuos sin enfermedad renal debido a que: 1) Es la forma con la concentración más alta de toda la VD, 2) sus niveles permanecen estables durante casi dos semanas, y 3) la toxicidad de la VD está en función del calcidiol en lugar de calcitriol.⁶⁸

Los valores de corte para la deficiencia de calcidiol siguen en controversia, ya que varía con respecto a las dependencias de salud, de las guías clínicas de cada país pero primordialmente por la severidad de las repercusiones que se asocian con la deficiencia de calcidiol, tomando en cuenta que entre menor es la concentración sérica/plasmática de calcidiol mayor es el riesgo de presentar problemas nutricionales como raquitismo y osteomalacia, por esta razón, se ha recomendado utilizar los valores séricos de corte de <12 ng/mL y/o <20 ng/mL que son los valores de mayor riesgo para presentar problemas de salud.⁶⁹⁻⁷¹ Asimismo, la deficiencia severa de calcidiol o también llamada “niveles muy bajos de calcidiol”, se ha definido con valores séricos de corte de < 5 ng/mL y/o < 10 ng/mL en distintos estudios que incluyen a poblaciones pediátricas, los cuales han sido asociados con un mayor riesgo de contraer infecciones respiratorias, gastrointestinales, así como, raquitismo y osteomalacia.⁷²⁻⁷⁴ De la misma manera, la deficiencia severa de calcidiol ha mostrado estar asociada con un incremento en la severidad de las enfermedades, duración de la estancia hospitalaria, así como con la mortalidad.

En estudios realizados en poblaciones pediátricas se han encontrado valores séricos de corte de < 5 ng/mL y/o < 10 ng/mL los cuales se definen como deficiencia severa.⁷⁵⁻⁷⁷

En diversos estudios epidemiológicos que incluyen a la población pediátrica mexicana, la deficiencia de calcidiol está presente en el 24% de los niños prescolares y 10% en los niños escolares, mientras que la insuficiencia se observa en 30% y 18%, respectivamente.^{78,79} De forma similar, en adolescente mexicanos de 14 años la deficiencia alcanza al 43.6%.⁸⁰ Estos datos indican que la deficiencia e insuficiencia de la VD es un problema de salud pública en los niños mexicanos.

La deficiencia de calcidiol está asociada a diversos factores que se pueden englobar en 5 principales como son: 1) la inadecuada exposición solar debido a la contaminación ambiental, al uso excesivo de ropa, así como de protector solar; 2) la baja cantidad de exposición a los rayos UV-B, la cual varía según el día, la hora, la estación del año, como son otoño e invierno o en lugares con latitudes altas; 3) el bajo consumo de alimentos con vitamina D y/o de suplementación con vitamina D, el cual se puede presentar en personas con un estatus socioeconómico bajo que reduce el acceso a alimentos altos en vitamina D y/o de suplementos; 4) los medicamentos, como son los glucocorticoides también pueden contribuir con un déficit de calcidiol y 5) factores fisiológicos que predisponen a una deficiencia de calcidiol como son la edad, el embarazo, las personas con obesidad, algunas enfermedades como falla renal y/o hepática, además de síndrome de mala absorción, entre otras.^{81,82}

3. Planteamiento del problema y justificación

Las antraciclinas son un grupo de antibióticos citotóxicos que debido a su eficacia son parte esencial de diversos esquemas de quimioterapia que se utilizan para tratar diversas malignidades que se presentan en la etapa pediátrica. No obstante, las antraciclinas causan una serie de RAM que pueden limitar su uso, entre ellas se encuentra la NF. En México, la NF es la RAM más común entre los niños que reciben quimioterapia citotóxica con una prevalencia que ronda alrededor del 50% de los pacientes. Además, la NF tiene un impacto negativo entre los pacientes que la padecen porque aumenta los días de hospitalización, el riesgo a desarrollar complicaciones como choque séptico, el riesgo de morir a causa del tratamiento contra el cáncer, así como disminuir su calidad de vida. Por otra parte, la NF incrementa el costo del tratamiento oncológico hasta en un 87%. Sin embargo, entre el 20 al 40% de los pacientes pediátricos no desarrollan ningún episodio de NF durante su tratamiento quimioterapéutico, este hecho sugiere la presencia de factores que predisponen a los pacientes a padecer la reacción adversa. La deficiencia de VD, medida a través de los niveles séricos de calcidiol, ha sido asociada al desarrollo de diversas enfermedades infecciosas tanto en niños como adultos; esta asociación se explica por el papel inmunomodulador de la VD tanto en el sistema inmune innato como adaptativo. En pacientes pediátricos con anemia aplásica que fallecieron a causa de complicaciones secundarias a la NF se observó una deficiencia en los niveles séricos de calcidiol en comparación con los pacientes que se recuperaron de la NF. Estudios epidemiológicos realizados en la población mexicana han demostrado una alta prevalencia de deficiencia de calcidiol que

alcanza hasta el 50% de los en niños y adolescentes. Sin embargo, se desconoce la prevalencia de deficiencia de calcidiol en niños mexicanos con cáncer, así como, si la deficiencia de calcidiol puede pronosticar a los niños con cáncer que desarrollarán episodios de NF después de recibir quimioterapia a base de antraciclinas.

4. Pregunta de investigación

¿Cuál es la utilidad pronóstica de los niveles séricos de calcidiol previos al inicio de la quimioterapia a base de antraciclinas para predecir el desarrollo de NF en pacientes pediátricos con cáncer tratados con quimioterapia?

5. Hipótesis

Los pacientes con deficiencia de calcidiol presentarán mayor incidencia de episodios de NF, en comparación con pacientes que presentan niveles no deficientes de calcidiol.

6. Objetivos

6.1 General

Determinar la utilidad pronóstica de los niveles séricos de calcidiol para predecir la aparición de episodios de neutropenia febril en niños con cáncer que reciben quimioterapia a base de antraciclinas.

6.2 Específicos

- Cuantificar las concentraciones séricas de calcidiol para determinar la incidencia de deficiencia y deficiencia severa de calcidiol en niños mexicanos con cáncer.
- Determinar si la deficiencia y la deficiencia severa de calcidiol se asocian con el número de dosis de antraciclinas en la que aparece la NF.
- Determinar la asociación de los factores de riesgo como sexo, edad, estado nutricional, tipo de antraciclinas, deficiencia de calcidiol y deficiencia severa con la aparición de la NF.

6.3 Secundarios

- Determinar si la deficiencia y la deficiencia severa de calcidiol se asocian con el desarrollo de complicaciones de la NF como son el choque séptico, la NF profunda, sepsis, bacteriemia, pancreatitis y enterocolitis neutropénica.

7. Material y métodos

7.1 Diseño del estudio

Cohorte prospectiva.

7.2 Participantes

Los pacientes pediátricos con diagnóstico de cualquier tipo de cáncer, cuyo tratamiento oncológico incluyera quimioterapia a base de antraciclinas, fueron invitados a participar. Los pacientes fueron reclutados en el Departamento de Onco-Hematología del HIMFG. La cohorte fue integrada al momento del diagnóstico de cáncer y antes de que iniciaran su tratamiento quimioterapéutico durante los años 2021 y 2022. El estudio fue aprobado por los Comités de Investigación, Ética y Bioseguridad del HIMFG con el número de registro HIM-2021-004.

7.3 Criterios de inclusión

- Pacientes pediátricos (de 0 a 18 años) con cáncer que no hayan iniciado su tratamiento quimioterapéutico.
- Cualquier tipo de neoplasia que reciba quimioterapia a base de antraciclinas.
- Pacientes cuyos padres acepten a participar en el estudio y se obtenga la firma de consentimiento informado, así como asentimiento informado por parte del paciente.

7.4 Criterios de exclusión

- Pacientes a los que no se les pueda tomar la muestra sanguínea.
- Pacientes cuya muestra sea insuficiente para realizar las determinaciones plasmáticas de calcidiol.

- Pacientes con cáncer que fallezcan antes de recibir quimioterapia con base a antraciclinas.

7.5 Criterios de eliminación

- Pacientes cuyos padres retiren el consentimiento durante el estudio.

7.6 Operacionalización de las variables

Variables	Definiciones
<i>Variable dependiente</i>	
Neutropenia febril Unidades: con o sin neutropenia febril	Definición conceptual: reacción adversa a la quimioterapia que se manifiesta por fiebre y una cuenta de neutrófilos por debajo de los límites normales. Definición operativa: conteo < 1000 neutrófilos/mm ³ y una medición de temperatura > 38.3 °C o una temperatura mantenida ≥ 38 °C por más de una hora. Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica.
<i>Variables independientes</i>	
Concentraciones séricas de calcidiol Unidades: ng/mL	Definición conceptual: cantidad de calcidiol en el suero. Definición operativa: se cuantificará la cantidad de calcidiol presente en el suero de cada paciente antes de recibir quimioterapia a base de antraciclinas. Tipo de variable: Cuantitativa continua.
Deficiencia de calcidiol Unidades: deficientes y no deficientes en estado basal	Definición conceptual: carencia de calcidiol sérico previa a la quimioterapia. Definición operativa: clasificación de acuerdo con las concentraciones séricas de calcidiol en estado basal <ul style="list-style-type: none"> • No deficientes (> 20 ng/mL) • Deficientes (≤ 20 ng/mL) Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica
Deficiencia severa de calcidiol Unidades: deficientes severos y no deficientes severos en estado basal	Definición conceptual: carencia severa de calcidiol sérico previa a la quimioterapia Definición operativa: clasificación de acuerdo con las concentraciones séricas de calcidiol en estado basal <ul style="list-style-type: none"> • No deficientes severos (> 5 ng/mL) • Deficientes severos (≤ 5 ng/mL) Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica.

<p>Antraciclinas</p> <p>Unidades: Tipo de antraciclina</p>	<p>Definición conceptual: Antibiótico citotóxico obtenido a partir de cultivos de microorganismos <i>Streptomyces</i> que tiene efecto antitumoral.</p> <p>Definición operativa: se obtuvo el tipo de antraciclina administrada del expediente clínico.</p> <p>Tipo de variable: Cualitativa nominal Politómica.</p>
<p>Suplementación con vitamina D</p> <p>Unidades: con o sin suplemento de vitamina D</p>	<p>Definición conceptual: Aporte independiente de la dieta de vitamina D mediante un suplemento.</p> <p>Definición operativa: se le interrogó al familiar del paciente si ha recibido suplemento con vitamina D dentro de los 21 días previos a la quimioterapia.</p> <p>Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica.</p>
<p>Duración de la suplementación con vitamina D</p> <p>Unidades: días</p>	<p>Definición conceptual: Tiempo que se ingirió suplemento con vitamina D previamente a la quimioterapia.</p> <p>Definición operativa: Número de días que ingirió suplemento con vitamina D previamente a la quimioterapia.</p> <p>Tipo de variable: Cuantitativa discreta</p>
<p>Edad</p> <p>Unidades: años cumplidos</p>	<p>Definición conceptual: tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de diagnóstico con cáncer</p> <p>Definición operativa: se calcula con la fecha de nacimiento y la fecha de diagnóstico con cáncer</p> <p>Tipo de variable: Cuantitativa discreta</p>
<p>Sexo</p> <p>Unidades: masculino o femenino</p>	<p>Definición conceptual: condición biológica que distingue a hombre y mujeres.</p> <p>Definición operativa: Dentro de la hoja de captura se registra el sexo de cada paciente.</p> <p>Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.</p>
<p>Diagnóstico</p> <p>Unidades: tipo de tumor</p>	<p>Definición conceptual: procedimientos realizados por los médicos oncólogos para determinar el tipo de tumor que presenta el paciente.</p> <p>Definición operativa: se registró el diagnóstico del paciente.</p> <p>Tipo de variable: Cualitativa nominal Politómica.</p>
<p>Estado nutricional</p> <p>Unidades: Bajo peso, peso normal, sobrepeso y obesidad</p>	<p>Definición conceptual: medida que relaciona el peso con la altura del individuo.</p> <p>Definición operativa: se calculó con la calculadora del percentil de IMC para niños y adolescentes del Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés).</p> <p>Tipo de variable: Cuantitativa continua.</p>
<p>Neutropenia febril profunda</p>	<p>Definición conceptual: reacción adversa a la quimioterapia que se manifiesta por fiebre y una cuenta de neutrófilos por debajo de los límites normales.</p>

Unidades: con o sin neutropenia febril profunda	Definición operativa: conteo < 100 neutrófilos/mm ³ y una medición de temperatura > 38.3 °C o una temperatura mantenida ≥ 38 °C por más de una hora. Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica.
Sepsis Unidades: con o sin sepsis	Definición conceptual: respuesta inflamatoria sistémica con 2 o más de los siguientes hallazgos: temperatura mayor de 38° C o menor de 36° C, taquicardia, taquipnea, anormalidad leucocitaria (leucocitosis > 15,000/mm ³ , leucopenia < 4,000/mm ³), bandemia (> 10%) y presión arterial sistólica con disminución > 2 DE para la edad del paciente con sospecha de infección Definición operativa: se obtuvo el diagnóstico de sepsis del expediente clínico Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica
Choque séptico Unidades: con o sin choque séptico	Definición conceptual: o sepsis grave con datos de hipoperfusión y/o hipotensión por más de una hora Definición operativa: se obtuvo el diagnóstico de choque séptico del expediente clínico Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica.
Bacteriemia Unidades: con o sin bacteriemia	Definición conceptual: presencia de bacterias en torrente sanguíneo Definición operativa: se obtuvo el diagnóstico de bacteriemia del expediente clínico Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica
Pancreatitis Unidades: con o sin pancreatitis	Definición conceptual: enfermedad que se caracteriza por un dolor abdominal de inicio súbito asociado con el aumento de los niveles de las enzimas pancreáticas digestivas en sangre u orina y la alteración en la estructura pancreática secundaria a un proceso inflamatorio. Definición operativa: se obtuvo el diagnóstico de pancreatitis del expediente clínico Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica
Enterocolitis neutropénica Unidades: con o sin enterocolitis neutropénica	Definición conceptual: síndrome que se caracteriza con dolor abdominal, fiebre y engrosamiento de la pared intestinal mayor a 4 mm medido por ultrasonido o por tomografía computarizada. Definición operativa: se obtuvo el diagnóstico de enterocolitis neutropénica del expediente clínico Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica
Número de dosis de antraciclina Unidades: Número de dosis.	Definición conceptual: número de dosis de antraciclina que recibe el paciente. Definición operativa: se registró el número de dosis que recibe el paciente de antraciclina. Tipo de variable: Cuantitativa discreta.

<i>Variable Confusora</i>	
Profilaxis con filgrastim	<p>Definición conceptual: es una glicoproteína que se produce en diferentes tejidos y promueve la maduración de células precursoras localizadas en la médula ósea a neutrófilos.</p> <p>Definición operativa: se registró si el paciente recibe o no filgrastim.</p> <p>Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica.</p>
Unidades: recibe o no el filgrastim	

7.7 Procedimiento

El estado basal de la cohorte fue integrado al momento del diagnóstico de cáncer. La identificación de los pacientes fue realizada a través de los médicos oncólogos tratantes previo al inicio del tratamiento quimioterapéutico. A los padres de los pacientes se les explicaron los objetivos del estudio para invitarlos a participar mediante la firma del consentimiento informado (anexo 1). Una vez firmado, a cada paciente se le explicó los objetivos del estudio para obtener su asentimiento informado (anexo 1).

A cada paciente se le tomó una muestra sanguínea, cada muestra fue separada por centrifugación a 3000 rpm por 5 minutos para obtener suero que fue fraccionado en muestras de 100 µL en microtubos y se mantuvieron en un ultracongelador a -70°C hasta el momento de la determinación analítica. Del expediente clínico, se registraron las características demográficas y clínicas de cada paciente en una hoja de captura diseñada *exprofeso* (anexo 2); los datos capturados incluyeron: sexo, edad, peso, talla, diagnóstico, superficie corporal, biometría hemática basal, química sanguínea basal y electrolitos séricos basales, comorbilidades, etc. Así como, parámetros bioquímicos, hematológicos, enzimáticos y renales al final de seguimiento.

El seguimiento fue realizado al inicio de cada ciclo de quimioterapia a base de antraciclinas que recibió el paciente hasta que ocurriera cualquiera de los siguientes escenarios: 1) apareciera un episodio de neutropenia febril, 2) después de seis administraciones de quimioterapia a base de antraciclinas, o 3) concluyera su esquema de quimioterapia. Para identificar a los pacientes incluidos en la cohorte que desarrollaron neutropenia febril se visitó la sala de hospitalización de oncología, si alguno de los pacientes incluidos en el estudio fue hospitalizado con el diagnóstico de neutropenia febril definido como una cuenta absoluta de neutrófilos por debajo de $1000/\text{mm}^3$ con una medición única de temperatura mayor a $38.3\text{ }^\circ\text{C}$ o una temperatura $\geq 38\text{ }^\circ\text{C}$ por más de una hora. Los pacientes con una cuenta menor a $100\text{ neutrófilos}/\text{mm}^3$ fueron considerados con neutropenia profunda/severa. Los pacientes con niveles $< 5\text{ ng/mL}$ de calcidiol, fueron considerados con deficiencia severa de vitamina D. Los pacientes con NF se les dio seguimiento para registrar el tiempo de recuperación, las complicaciones que incluyeron sepsis, choque séptico, bacteriemia, pancreatitis y enterocolitis neutropénicas. Además, se registró a los pacientes que fallecieron por complicaciones de NF.

Por otra parte, se colectaron datos del seguimiento del tratamiento recibido como el esquema de quimioterapia, número de ciclos recibidos, fármacos concomitantes, profilaxis con filgrastim y presencia de otras RAM's a la quimioterapia.

7.7.1. Determinación de las concentraciones séricas de calcidiol

Las concentraciones séricas de calcidiol fueron cuantificadas mediante un inmunoensayo ligado a enzima (ELISA) en el Laboratorio de Farmacología Clínica de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM. El ensayo se llevó a cabo

siguiendo el procedimiento del ab213966 25(OH) Vitamin D ELISA kit (Cambridge, Reino Unido), que se basa en un ensayo de tipo competitivo.

Para el procedimiento, la microplaca que contenía adsorbido el anticuerpo dirigido contra la fracción FC de los anticuerpos de oveja fue activada mediante la adición de 90 μL de la solución amortiguadora a cada uno de los 96 pocillos. Posteriormente, se adicionaron 10 μL de cada muestras, estándares o blancos a su pocillo correspondiente. La placa se incubo por 5 minutos con agitación para después adicionar 50 μL del conjugado a cada pocillo y 50 μL del anticuerpo de oveja dirigido contra el 25(OH) Vitamina D. Después de incubar una hora a temperatura con agitación, la placa fue lavada tres veces y se le añadió el sustrato (p-Nitrofenil fosfato) a cada uno de los pocillos para incubar de nuevo la placa por 30 minutos, con agitación y a temperatura ambiente. Al finalizar la incubación, a cada uno de los pocillos se le añadió la solución de paro y la microplaca fue leída a 405 nm con el lector de microplacas Multiskan Fc (Thermo Fisher Scientific, Singapur). Las absorbancias obtenidas en el lector de microplacas fueron registradas en una base de datos de Excel, la absorbancia promedio observada en los blancos fueron restadas a cada una de las absorbancias de las muestras y estándares. Con las absorbancias de los estándares se realizó una curva estándar de tipo logarítmica. Las concentraciones de calcidiol fueron obtenidas mediante la interpolación en la curva estándar y la subsecuente multiplicación por el factor de dilución.

Por último, las concentraciones plasmáticas de calcidiol fueron registradas en la base de datos de SPSS versión 21 (Chicago, IL., EUA) que contenía los datos clínicos y demográficos de los pacientes para realizar el análisis estadístico.

7.8 Plan de análisis de datos

Para determinar el tipo de distribución que siguen las variables cuantitativas, se utilizaron los supuestos de normalidad y se aplicó el método de Shapiro-Wilk para muestras pequeñas. Las variables cuantitativas siguieron una libre distribución por lo que se presentan como medianas y rangos intercuartílicos (RIQ), mientras que las variables cualitativas se presentan como frecuencias y porcentajes. Los pacientes fueron categorizados en dos grupos, el primero está constituido por aquellos que desarrollaron al menos un episodio de NF y el segundo grupo está conformado por los pacientes que no desarrollaron ningún episodio de NF.

En el estado basal de la cohorte, se ejecutó un análisis bivariado para determinar si existen diferencias en las características clínicas, demográficas y bioquímicas entre ambos grupos. Además, los resultados de los parámetros bioquímicos, hematológicos, enzimáticos y electrolíticos fueron contrastados al final del seguimiento entre los grupos. Para contrastar las variables cuantitativas se utilizó la prueba U de Mann-Whitney, mientras que las variables cualitativas fueron contrastadas con la prueba χ^2 . El valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Las concentraciones séricas de calcidiol de cada paciente en el estado basal fueron categorizadas como no deficientes (> 20 ng/mL) o deficientes (≤ 20 ng/mL).

Asimismo, los pacientes fueron categorizados con deficiencia severa (≤ 5 ng/mL) o no deficiencia severa (> 5 ng/mL). Con los datos obtenidos se determinó la prevalencia de deficiencia y deficiencia severa de calcidiol en niños mexicanos con cáncer. La incidencia de neutropenia febril de cada categoría se calculó mediante la división de número de pacientes que presentaron entre el número de pacientes en cada categoría.

Para determinar si la deficiencia de calcidiol es un factor pronóstico se calculó el riesgo relativo (RR) con intervalos de confianza al 95% [IC95%] utilizando como comparador la incidencia de NF en los pacientes no deficientes de calcidiol. En conjunto, otros factores asociados a la aparición de NF en el estado basal como edad, sexo, tipo de antraciclinas, diagnóstico y estado nutricional fueron evaluados. Además, en los pacientes que padecieron NF, se evaluó si la deficiencia y la deficiencia severa pronosticaban a los pacientes que sufrían complicaciones derivadas de la NF. En caso de que en alguna de las casillas hubiera un valor de cero, se aplicó una corrección de continuidad sumando 0.5 a cada casilla para poder estimar el RR. Para el análisis bivariado el resultado fue considerado estadísticamente significativo cuando el valor del IC95% no cruzó la unidad.

Para saber si la deficiencia y la deficiencia severa está implicada en el ciclo de aparición de NF, se construyeron modelos de supervivencia de Kaplan-Meier, las curvas utilizando la prueba Mantel-Cox.

El análisis estadístico fue realizado con el programa SPSS versión 21 (Chicago, IL, EUA).

8. Consideraciones éticas

El presente proyecto está clasificado como un estudio con riesgo mínimo debido a que es un estudio observacional que solo involucra la toma de muestras sanguíneas. Además, el diseño y ejecución del presente proyecto fue realizado siguiendo los lineamientos de la declaración STROBE.⁸³

El presente estudio de investigación fue aprobado por los Comités de Ética, Investigación y Bioseguridad del Hospital Infantil de México Federico Gómez con el número de registro HIM-2021-004 (Anexo 3). Para participar en el estudio, los tutores de los pacientes firmaron una carta de consentimiento informado, en la cual se explican los objetivos, procedimientos, los beneficios y riesgos que implica el estudio. Igualmente, un asentimiento informado fue solicitado a todos los niños participantes. Los estudios no tuvieron ningún costo para el paciente. La invitación a participar fue realizada de forma independiente a su médico tratante. La información de cada paciente fue codificada con un número de folio alfanumérico tanto en las hojas de registro como en la base de datos para guardar la confidencialidad de los pacientes. Las muestras recolectadas fueron codificadas y resguardadas en el Laboratorio de Farmacología Clínica ubicado en la UMIEZ de la FES Zaragoza.

9. Consideraciones de bioseguridad

El presente proyecto no involucra el manejo, el aislamiento e identificación microorganismo que representen un riesgo para los investigadores y para la comunidad, así como no involucra la construcción y manejo de ácidos nucleicos recombinantes. En consecuencia, el proyecto se considera dentro del grupo de

Riesgo I que involucra escaso riesgo para el individuo y la comunidad.⁸⁴ Los residuos biológico-infecciosos generados a partir de la toma de muestras sanguíneas fueron manejados de acuerdo con lo estipulado en la NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002. Las agujas utilizadas para la extracción de sangre fueron desechadas en un contenedor rígido de color rojo hecho de polipropileno con el símbolo universal de riesgo biológico y diseñado para almacenar punzocortantes. Las torundas utilizadas para la toma de muestra sanguíneas fueron consideradas residuos de manejo especial no contaminados.

Los residuos de sangre líquida fueron inactivados por cloración utilizando una solución de hipoclorito de sodio con una concentración de 5% de cloro libre (porcentaje comercial). El hipoclorito se agregó a la sangre líquida para alcanzar una concentración de cloro libre del 0.5%, se mantuvo de esta manera durante 30 minutos. Posteriormente, se vació el residuo en contenedor rojo hermético. El contenedor fue recogido por el sistema de recolección de la FES Zaragoza, el cual lo lleva al almacén temporal donde es recogido por la empresa Optimización Ecológica que dará disposición final al residuo. Los tubos que contenían la sangre fueron inactivados bajo el mismo procedimiento.

10. Resultados

Setenta y cuatro pacientes pediátricos fueron evaluados para elegibilidad, 9 fueron excluidos porque no cumplían con los criterios de inclusión; 7 niños presentaron tumores como rhabdomyosarcoma y tumor de Wilms cuyo tratamiento quimioterapéutico no incluye las antraciclinas, asimismo, 2 pacientes fueron excluidos debido a que fallecieron antes de recibir su esquema de quimioterapia a base de antraciclinas. Un total de 65 pacientes participaron en el estudio y fueron analizados (Figura 1).

La mayor proporción de los pacientes incluidos en la cohorte corresponden al sexo masculino (n= 40, 61.5%) y la mediana de edad fue de 9 años (RIQ= 15). El diagnóstico más común fueron las leucemias, en donde la leucemia linfoblástica aguda (LLA) ocupó el primer lugar (n= 40, 61.5%) seguido de la leucemia mieloblástica aguda (LMA) (n= 9, 13.8%).

Dentro de los esquemas de quimioterapia con antraciclinas, la mayor proporción de pacientes recibieron daunorrubicina (n= 37, 56.9%). La mayor parte de los pacientes presentaron peso normal (n= 41, 63.1%), sólo dos niños recibieron suplemento de vitamina D previo al inicio de su quimioterapia (n= 2, 3.1%) y más del 50% de los pacientes procedían del Estado de México (n= 41, 63.1%) y de la Ciudad de México (CDMX) (n= 10, 15.4%).

La prevalencia de la deficiencia de calcidiol en los pacientes pediátricos que participaron en este estudio fue del 58.5%. En los pacientes que presentaron NF, la prevalencia de la deficiencia de calcidiol fue del 59.6%. El 72.3% de los pacientes presentaron NF y todos presentaron foco infeccioso abdominal. De los niños con

NF, 5 presentaron deficiencia severa de calcidiol (10.6%). De los pacientes con NF, el 61.7% son de sexo masculino y la LLA fue el diagnóstico que predominó (63.8%). Entre los grupos, se encontraron diferencias estadísticamente significativas de los tipos de tumor ($p= 0.008$). El 66.7% de los pacientes con NF recibieron daunorrubicina. También, el 59.6% de los niños con NF presentaron peso normal, seguido de los que presentaron bajo peso (23.4%). El otoño y el verano fueron las estaciones del año con mayor concurrencia de NF ($n= 13, 27.7\%$). De igual manera, la mayoría de los pacientes con NF, fueron originarios del Estado de México y de la CDMX (61.7%, 14.9%, respectivamente). (Cuadro 1).

La mediana de los niveles séricos de calcidiol de los pacientes pediátricos con cáncer con NF fueron de 16.3 ng/mL (RIQ= 17), mientras que del 17.6 ng/mL (RIQ= 17.9) de los pacientes sin NF.

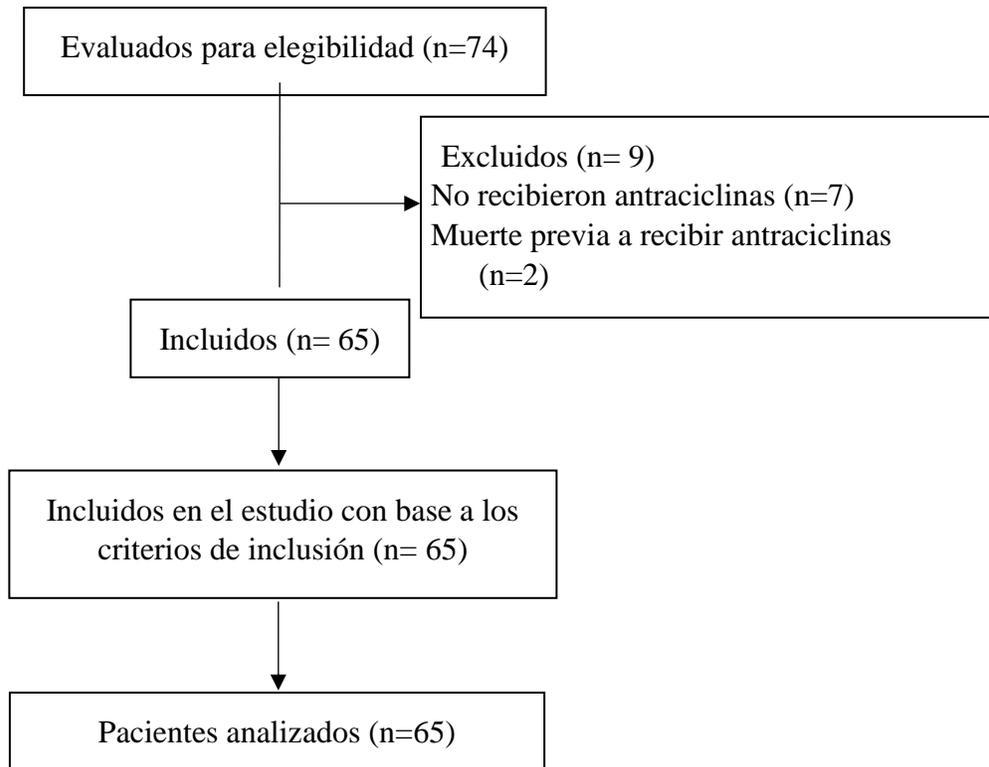


Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de pacientes.

Cuadro 1. Características clínicas basales de los pacientes con presencia o ausencia de NF (n=65)

	Con NF 47 (72.3)	Sin NF 18 (27.7)	
	n (%)		p^a
Sexo, masculino	29 (61.7)	11 (61.1)	1.0
Tipo de tumor			
<i>LLA</i>	30 (63.8)	10 (55.6)	0.008 ^b
<i>LMA</i>	9 (19.1)	0 (0.0)	
<i>Osteosarcoma</i>	1 (2.1)	3 (16.7)	
<i>Tumores germinales</i>	1 (2.1)	1 (5.6)	
<i>Sarcoma de Ewing</i>	3 (6.4)	0 (0.0)	
<i>Linfoma de Hodgkin</i>	1 (2.1)	3 (16.7)	
<i>Sarcoma sinovial</i>	0 (0.0)	1 (5.6)	
<i>Neuroblastoma</i>	1 (2.1)	0 (0.0)	
<i>Hepatoblastoma</i>	1 (2.1)	0 (0.0)	
Estado Nutricional			0.39 ^b
<i>Bajo peso</i>	11 (23.4)	1 (5.6)	
<i>Normal</i>	28 (59.6)	13 (72.2)	
<i>Sobrepeso</i>	4 (8.5)	2 (11.1)	
<i>Obesidad</i>	4 (8.5)	2 (11.1)	
Tipo de antraciclina			0.26
<i>Daunorrubicina</i>	31 (66.0)	9 (50.0)	
<i>Doxorrubicina</i>	16 (34.0)	9 (50.0)	
Suplementación con VD, si	2 (4.5)	0 (0.0)	1.00 ^b
Estatus socioeconómico, bajo	30 (68.2)	13 (72.2)	0.78
Lugar de procedencia			0.93 ^b
<i>Estado de México</i>	29 (61.7)	12 (66.7)	
<i>Ciudad de México</i>	7 (14.9)	3 (16.7)	
<i>Veracruz</i>	3 (6.4)	1 (5.6)	
<i>Hidalgo</i>	1 (2.1)	1 (5.6)	
<i>Oaxaca</i>	4 (8.5)	1 (5.6)	
<i>Guerrero</i>	3 (6.4)	0 (0.0)	
Estación del año			0.63 ^b
<i>Primavera</i>	11 (23.4)	4 (22.2)	
<i>Verano</i>	13 (27.7)	4 (22.2)	
<i>Otoño</i>	13 (27.7)	8 (44.4)	

<i>Invierno</i>	10 (21.3)	2 (11.1)	
	Mediana (RIQ)		p^c
Edad, años	7.0 (15.0)	10.5 (13.0)	0.14
Peso, kg	25.0 (74.5)	33.0 (44.2)	0.14
Talla, m	1.3 (0.9)	1.4 (0.9)	0.49
IMC, kg/m²	16 (25.2)	18.6 (27.9)	0.08
SC, m²	1.1 (6.6)	1.1 (1.0)	0.24
Hematológicos			
<i>Leucocitos, células/mm³</i>	6,900.0 (795,800.0)	5,350.0 (51,800.0)	0.83
<i>Neutrófilos, células/mm³</i>	1,500.0 (89,080.0)	2,545.0 (12,930.0)	0.76
<i>Plaquetas, células/mm³</i>	85,500.0 (696,000.0)	230,500.0 (503,000.0)	0.23
<i>Hemoglobina, g/dL</i>	9.0 (12.3)	9.5 (11.2)	0.32
<i>Hematocrito, %</i>	27.5 (37.0)	26.5 (33.2)	0.63
Enzimas			
<i>ALT, U/L</i>	38.0 (4,036.0)	24.0 (362.0)	0.65
<i>AST, U/L</i>	33.0 (2,457.0)	36.0 (204.0)	0.95
<i>Fosfatasa alcalina, U/L</i>	158.0 (2,144.0)	178.0 (1,474.0)	0.56
<i>DHL, U/L</i>	331.0 (7,807.0)	422.0 (4,843.0)	0.66
Renales			
<i>Creatinina, mg/dL</i>	0.5 (2.3)	0.5 (1.5)	0.22
Electrolitos			
<i>Sodio, mmol/L</i>	139.0 (22.0)	139.5 (11.0)	0.52
<i>Calcio, mmol/L</i>	8.8 (5.0)	8.8 (4.4)	0.59
<i>Potasio, mmol/L</i>	4.1 (1.8)	3.9 (1.3)	0.49
<i>Cloro, mg/dL</i>	104.0 (102.1)	104.0 (8.0)	0.96
<i>Magnesio, mg/dL</i>	2.1 (1.3)	2.2 (1.1)	0.11
Concentraciones séricas de calcidiol, ng/mL	18.0 (124.5)	17.6 (54.0)	0.83

^a X²; ^b Prueba exacta de Fisher; ^c U-Mann Whitney. Abreviaturas: ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; DHL, deshidrogenasa láctica; NF, neutropenia febril; LLA, leucemia linfoblástica aguda; LMA, leucemia mieloblástica aguda; VD, vitamina D; IMC, índice de masa corporal; SC, superficie corporal; RIQ, rango intercuartílico.

En el análisis de factores asociados con la aparición del primer episodio de NF, los pacientes con LMA tienen mayor riesgo de desarrollar NF en comparación con los pacientes que presentan cualquier otro tipo de tumor (RR= 1.47 [IC 95%, 1.23-1.77]). Asimismo, los niños ≤ 5 años (RR= 1.32 [IC95%, 1.02-1.73]) y con peso bajo tienen un mayor riesgo de desarrollar NF (RR= 1.35 [IC95%, 1.05-1.74]). De forma interesante, la LLA en comparación con otros tumores, no está asociada con un incremento de riesgo para la aparición de episodios de NF. De forma similar, los pacientes con deficiencia, deficiencia severa de calcidiol, estación del año y lugar de procedencia, no mostraron estar asociadas con el riesgo para la aparición de episodios de NF (Cuadro 2).

En el cuadro 3, se observa que la deficiencia de calcidiol no predispone a los pacientes a la aparición de complicaciones secundarias a la NF, tales como NF profunda, sepsis, choque séptico, bacteriemia, pancreatitis y enterocolitis neutropénica. De igual manera, la deficiencia severa de calcidiol, tampoco condiciona a la aparición de complicaciones secundarias a la NF, tales como NF profunda, sepsis, choque séptico, bacteriemia, pancreatitis y enterocolitis neutropénica (Cuadro 4).

Catorce pacientes (21.5%) recibieron filgrastim al concluir su esquema de quimioterapia como medida profiláctica para la aparición de NF, todos corresponden a tumores sólidos. Dentro del total, alrededor del 30% no desarrolló NF, mientras que el 19.1% desarrolló NF sin encontrar ninguna diferencia estadísticamente significativa.

Cuadro 2. Análisis de factores asociados para la aparición de episodios de NF. (n=65)

	Con NF 47 (72.3)	Sin NF 18 (27.7)		
	n (%)		RR [IC95%]	p ^a
Niveles de VD				
<i>No deficientes</i>	19 (40.4)	8 (44.4)	1	0.79
<i>Deficientes</i>	28 (59.6)	10 (55.6)	1.05 [0.77-1.43]	
Deficiencia severa				
<i>Deficiencia no severa</i>	42 (89.4)	16 (88.9)	1	1.00
<i>Deficiencia severa</i>	5 (10.6)	2 (11.1)	0.10 [0.60-1.62]	
Edad				
<i>> 5 años</i>	32 (68.1)	16 (88.9)	1	0.12
<i>≤ 5 años</i>	15 (31.9)	2 (11.1)	1.32 [1.02-1.73]	
<i>> 12 años</i>	36 (76.6)	13 (72.2)	1	0.95
<i>≤ 12 años</i>	11 (23.4)	5 (27.8)	0.94 [0.65-1.36]	
Sexo				
<i>Femenino</i>	18 (38.3)	7 (38.9)	1	0.81
<i>Masculino</i>	29 (61.7)	11 (61.1)	1.01 [0.74-1.37]	
Tipo de antraciclina				
<i>Daunorrubicina</i>	31 (66.0)	9 (50.0)	1	0.40
<i>Doxorrubicina</i>	16 (34.0)	9 (50.0)	0.81 [0.55-1.17]	
Diagnóstico				
<i>Otros</i>	8 (17.0)	8 (44.4)	1	0.02 ^b
<i>LLA</i>	30 (75.0)	10 (55.6)	1.10 [0.80-1.52]	
<i>LMA</i>	9 (19.1)	0 (0.0)	1.47 [1.23-1.77]	
Estado nutricional				
<i>Otros</i>	36 (76.6)	17 (94.4)	1	
<i>Bajo peso</i>	11 (23.4)	1 (5.6)	1.35 [1.05-1.74]	0.16 ^b

^a X²; ^b Prueba exacta de Fisher; VD, vitamina D; LLA, leucemia linfoblástica aguda; LMA, leucemia mieloblástica aguda.

Cuadro 3. Pacientes pediátricos con deficiencia de calcidiol que presentaron complicaciones de la NF (n=47)

	Deficientes	No deficientes	RR [IC95%]	p ^a
	28 (59.6)	19 (40.4)		
	n (%)			
NF profunda, <i>si</i>	15 (53.6)	9 (47.4)	0.90 [0.60-1.34]	0.80
Sepsis, <i>si</i>	8 (28.6)	11 (57.9)	1.55 [0.88-2.73]	0.10
Choque séptico, <i>si</i>	8 (28.6)	4 (21.1)	0.85 [0.53-1.35]	0.75 ^b
Bacteriemia, <i>si</i>	2 (7.1)	2 (10.5)	1.18 [0.43-3.22]	1.00 ^b
Pancreatitis, <i>si</i>	1 (3.6)	2 (10.5)	1.79 [0.36-9.00]	0.57 ^b
Enterocolitis neutropénica, <i>si</i>	11 (39.3)	5 (26.3)	0.80 [0.53-1.22]	0.39

^a X²; ^b Prueba exacta de Fisher; NF, neutropenia febril; RR, riesgo relativo; IC95%, intervalo de confianza al 95%.

Cuadro 4. Pacientes pediátricos con deficiencia severa de calcidiol que presentaron complicaciones de la NF (n=47)

	Deficientes	No deficientes	RR (IC95%)	p ^a
	severos	severos		
	5 (10.6)	42 (89.4)		
	n (%)			
NF profunda, <i>si</i>	2 (40.0)	22 (52.4)	1.46 (0.31-6.97)	1.00 ^b
Sepsis, <i>si</i>	1 (20.0)	18 (42.9)	2.48 (0.32-19.22)	0.67 ^b
Choque séptico, <i>si</i>	1 (20.0)	11 (26.2)	1.36 (0.18-10.26)	1.00 ^b
Bacteriemia, <i>si</i>	0 (0.0)	4 (9.5)	0.86 (0.81-0.97)	1.00 ^b
Pancreatitis, <i>si</i>	1 (20.0)	2 (4.8)	0.29 (0.05-1.71)	0.29 ^b
Enterocolitis neutropénica, <i>si</i>	1 (20.0)	15 (35.7)	1.96 (0.26-15.10)	0.67 ^b

^a X²; ^b Prueba exacta de Fisher; NF, neutropenia febril; RR, riesgo relativo; IC95%, intervalo de confianza al 95%.

Con respecto a los parámetros hematológicos de los pacientes al final del seguimiento, las células como son los leucocitos, neutrófilos y plaquetas, así como

otros parámetros hematológicos tales como la hemoglobina y hematocrito presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. De manera similar, los electrolitos como son sodio, calcio, potasio, cloro y con excepción del magnesio; mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. En contraste, las enzimas (ALT, AST, fosfatasa alcalina y deshidrogenasa láctica) y la creatinina no mostraron diferencias entre los grupos (Cuadro 5).

En cuanto al tiempo de aparición, la mayoría de los pacientes tanto con deficiencia como con deficiencia severa de calcidiol presentaron episodios de NF desde la primera dosis de antraciclina con una mediana de aparición de 2.0 para ambos grupos. Entre los grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que tuvieron deficiencia ($p=0.75$) y deficiencia severa de calcidiol ($p=0.83$), Figura 2 y 3.

Cuadro 5. Parámetros bioquímicos de los pacientes pediátricos al final del seguimiento (n=65)

	Con NF 47 (72.3)	Sin NF 18 (27.7)	
	n (%)		p^a
Profilaxis con filgrastim, si	9 (19.1)	5 (27.8)	0.51
	Mediana (RIQ)		p^b
Hematológicos			
<i>Leucocitos totales, células/mm³</i>	800.0 (88,200.0)	4,150.0 (14,600.0)	0.001
<i>Neutrófilos, células/mm³</i>	50.0 (840.0)	2,460.0 (11,660.0)	0.001
<i>Plaquetas, células/mm³</i>	63,000.0 (379,000.0)	309,000.0 (551,000.0)	0.001
<i>Hemoglobina, g/dL</i>	9.2 (12.5)	11.2 (8.2)	0.003
<i>Hematocrito, %</i>	27.7 (28.2)	34.4 (23.1)	0.001
Enzimas			
<i>ALT, U/L</i>	100.0 (331.0)	105.5 (191.0)	0.21
<i>AST, U/L</i>	46.0 (150.0)	32.5 (17.0)	0.33
<i>Fosfatasa alcalina, U/L</i>	162.0 (168.0)	94.0 (102.0)	0.30
<i>DHL, U/L</i>	206.0 (831.0)	424.5 (155.0)	0.37
Renales			
<i>Creatinina, mg/dL</i>	0.5 (6.5)	0.5 (0.8)	0.07
Electrolitos			
<i>Sodio, mmol/L</i>	136.0 (22.0)	140.0 (9.0)	0.001
<i>Calcio, mmol/L</i>	8.1 (12.9)	9.0 (5.5)	0.02
<i>Potasio, mmol/L</i>	3.9 (2.5)	4.6 (2.0)	0.001
<i>Cloro, mg/dL</i>	101.0 (20.0)	104.5 (8.0)	0.006
<i>Magnesio, mg/dL</i>	2.0 (1.3)	2.2 (1.3)	0.17

^a Prueba exacta de Fisher; ^b U-Mann Whitney. Abreviaturas: ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; DHL, *deshidrogenasa láctica*. NF, neutropenia febril; RIQ, rango intercuartílico.

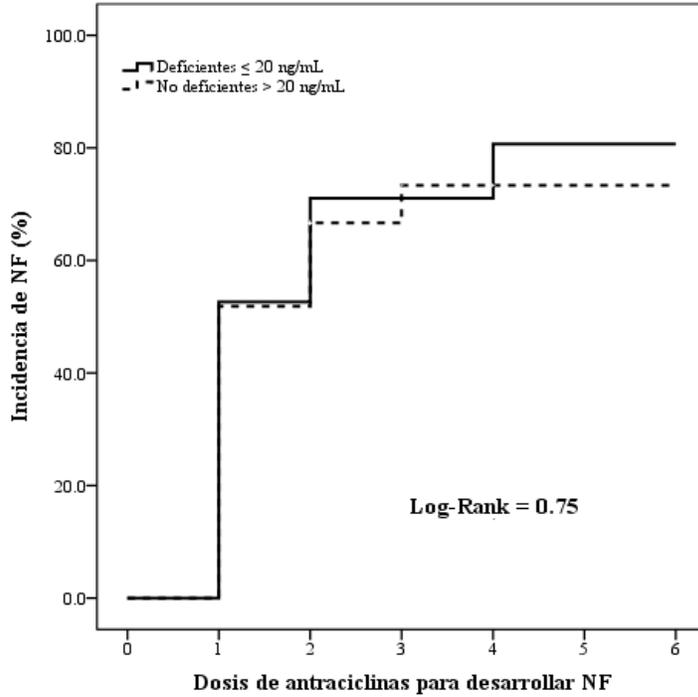


Figura 2. Gráfico Kaplan-Meier que muestra la dosis de antraciclinas en la que apareció el episodio de neutropenia febril en pacientes pediátricos con deficiencia de calcitriol (≤ 20 ng/mL) y NF, neutropenia febril.

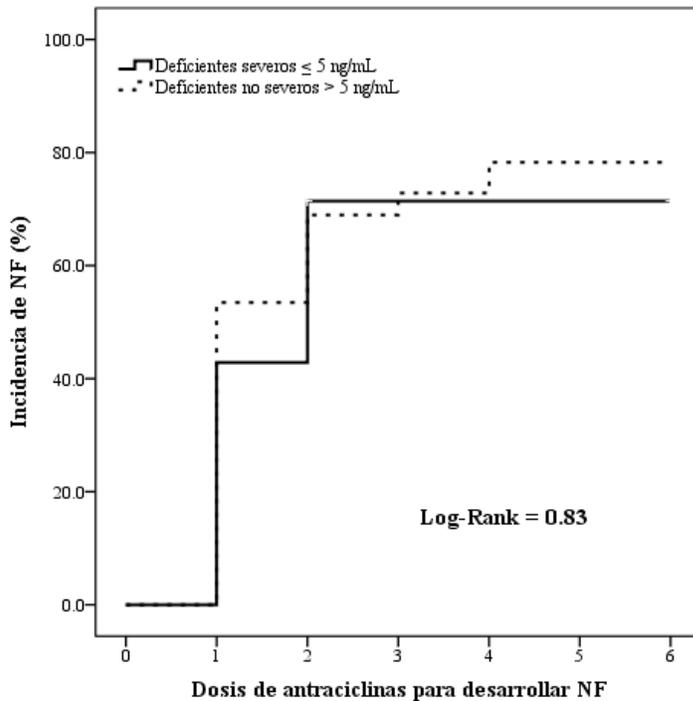


Figura 3. Gráfico Kaplan-Meier que muestra la dosis de antraciclinas en la que apareció el episodio de neutropenia febril en pacientes pediátricos con deficiencia severa (≤ 5 ng/mL) y NF, neutropenia febril.

11. Discusión

En esta cohorte prospectiva se observó que más de la mitad de los pacientes pediátricos mexicanos con cáncer presentaron deficiencia de Vitamina D, medida a través de los niveles séricos de calcidiol al momento del diagnóstico de cáncer. Este hallazgo es consistente con la prevalencia del 65% de deficiencia de vitamina D reportado en una cohorte retrospectiva que se llevó a cabo en el Rady Children's Hospital-San Diego donde reclutaron a 163 niños con diagnóstico de tumores sólidos, hematológicos y linfomas a los que se les midieron los niveles séricos de calcidiol al momento del diagnóstico con cáncer.⁸⁵ De forma similar, otro estudio retrospectivo que recolectó información de pacientes pediátricos estadounidenses con medición de los niveles séricos de calcidiol al momento del diagnóstico de cáncer reportó que el 72% presentaban niveles menores de 30 ng/mL, mientras que el 43% de los niños presentaron niveles menores de 20 ng/mL y el 10% presentó niveles menores de 10 ng/mL.⁸⁶ En niños suizos con tumores sólidos, la deficiencia de vitamina D representó el 41% de los pacientes con cáncer que presentaron niveles por debajo de 20 ng/mL de calcidiol sérico.⁸⁷ En una revisión sistemática (RS) y metaanálisis (MA) que sintetizó la evidencia sobre la prevalencia de la deficiencia de vitamina D en niños con cáncer reportó que los niños europeos presentaron una mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D con 41%, usando como punto de corte los niveles de calcidiol menores a 20 ng/mL, en comparación con los niños del Medio Oriente que presentaron una deficiencia del 24% y del 15% en niños de Norteamérica.⁸⁸

En conjunto, nuestros resultados y los previamente reportados muestran que la deficiencia de vitamina D es un problema de salud entre los niños que padecen cáncer y cuyas repercusiones pueden ser variadas tanto a corto como a largo plazo. Desde la década de los setentas se describió que la fuente principal de VD es la síntesis endógena a partir de los rayos UVB, postulando que los países que reciben menor radiación solar presentaban mayor prevalencia en la deficiencia de VD.⁸⁹ En la última década, estudios epidemiológicos han descrito que la deficiencia también es alta en países tropicales como el nuestro y que puede explicarse por falta de exposición solar, el uso de bloqueadores solares, así como el uso de vestimenta excesiva.⁹⁰⁻⁹⁴ Dichos factores, en especial la ausencia de exposición solar, pueden explicar el hecho de que nuestros pacientes presentan una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D, en especial porque el periodo de reclutamiento para la cohorte coincide con el periodo de confinamiento derivado de la pandemia por la Covid-19. En este sentido, nuestros resultados no muestran diferencias con base a las estaciones del año en los niveles plasmáticos de calcidiol, a pesar de que estudios previos han reportado un aumento del calcidiol en los meses de primavera y verano.^{76,90,94,95}

La VD es un regulador clave en el sistema inmune innato y adaptativo controlando el crecimiento de las estirpes celulares, así como en la diferenciación de los leucocitos, macrófagos, células dendríticas y en la disminución de la respuesta inflamatoria.⁹⁶ Debido a su importante papel en el sistema inmune, la deficiencia de VD ha sido asociada con la aparición de distintas enfermedades infecciosas y autoinmunes. En un análisis secundario de un ensayo clínico aleatorizado (ECA)

con niños < 5 años, evaluaron si la deficiencia de vitamina D (< 10 ng/mL) predecía infecciones respiratorias agudas de vías inferiores (IRAVI), así como diarreas y encontraron que la deficiencia de VD incrementa de forma considerable el riesgo de presentar IRAVI (OR= 1.26, [IC95%,1.03-1.55]), mientras que la neumonía y diarrea no fueron asociadas a la deficiencia de VD.⁹⁷ En un estudio transversal que incluyó pacientes \geq 12 años (n= 18,883) hallaron que los niveles bajos de calcidiol sérico incrementan el riesgo de aparición de enfermedades infecciosas del tracto respiratorio (ITR), asimismo, el estudio demostró que los pacientes con niveles <10 ng/mL con diagnóstico de asma u obstrucción pulmonar crónica tuvieron mayor riesgo de presentar ITR.⁹⁸ En una RS y MA que incluyó 11 ECA's, demostraron que la VD tiene un efecto protector para evitar episodios de ITR (OR=0.64, [IC95%, 0.49-0.84]), no obstante, el efecto está limitado a cierto número de pacientes debido a que necesitarían estar suplementados con VD durante 3 meses para poder evitar un episodio de ITR.⁹⁹ Con respecto a enfermedades asociadas al tracto gastrointestinal, en estudios experimentales con ratones se ha observado que la VD promueve la homeostasis gastrointestinal.¹⁰⁰ En una cohorte prospectiva con niños sanos colombianos de 5-12 años, a quienes les midieron los niveles plasmáticos de VD al momento de la integración de la cohorte, encontraron que la deficiencia incrementa el riesgo de diarrea con vómito [OR= 2.05, (IC95%,1.19-3.53)] y de fiebre (OR= 2.36, [IC95%,1.26-4.44]).¹⁰¹ En contraste, en el presente estudio, evaluamos si la deficiencia de calcidiol es un factor pronóstico para la aparición de episodios de NF en pacientes pediátricos mexicanos con cáncer que recibieron quimioterapia a base de antraciclinas; los resultados del estudio sugieren que la

deficiencia de calcidiol, no pronostica a los pacientes que presentarán episodios de NF cuyo principal foco infeccioso es abdominal.

En este estudio también se observó que la deficiencia y deficiencia severa de calcidiol no están asociados con la aparición de complicaciones secundarias a la NF como sepsis, choque séptico, bacteriemia, etc. En este sentido, un estudio que incluyó a 130 pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos (UCI) que requerían ventilación mecánica observó que la media de los niveles séricos de vitamina D fue de 14 ± 6.9 ng/mL poniendo de manifiesto la deficiencia de la prohormona en pacientes graves, aunque no asociaron los niveles con la mortalidad de los pacientes.¹⁰² En un ECA controlado con placebo que incluyó pacientes adultos hospitalizados en la UCI por 48 h por distintas causas médicas (neurológicas, cirugía cardiotorácica, mixta) y con niveles < 20 ng/mL de calcidiol sérico no demostró que la suplementación de VD oral a altas dosis (540,000 UI) redujera el tiempo de hospitalización ($p= 0.98$) y la mortalidad a seis meses (HR= 0.81, [IC95%, 0.58-1.11]), aunque si se observó una reducción en la mortalidad a 28 días (HR= 0.56, [IC95%, 0.35-0.90]).¹⁰³ En contraste, en pacientes adultos críticamente enfermos con diagnóstico de sepsis/choque séptico con niveles extremadamente bajos de calcidiol menores de (<7 ng/mL) presentaron mayor tasa de infecciones microbiológicas confirmadas, pero menor porcentaje de erradicación de la infección, además, mostraron una mayor duración de la ventilación mecánica, así como del uso de medicamentos (vasopresores) y un mayor riesgo de morir en consecuencia de la enfermedad, en comparación con aquellos pacientes con niveles mayores a 7 ng/mL (50.9% vs 26%, respectivamente).¹⁰⁴

En resumen, evidencia previa demuestra que la deficiencia de VD puede predecir distintos trastornos y enfermedades tales como, síndrome metabólico, alteraciones óseas, resistencia a la insulina, infecciones del tracto respiratorio, asma, enfermedades autoinmunes.¹⁰⁵ Sin embargo, en este estudio, la deficiencia de VD no predice la aparición de episodios de NF, ni de sus complicaciones. No obstante, existe poca evidencia de las mediciones séricas en pacientes pediátricos con cáncer, por lo que sería interesante explorar nuestros resultados excluyendo a la NF y evaluar si los pacientes con niveles deficientes de calcidiol pueden ser un factor pronóstico para presentar otras enfermedades como sepsis, choque séptico, bacteriemia, etc.

Diversos factores han sido estudiados para evaluar su utilidad pronóstica para la aparición de la NF. Nuestros resultados muestran que los niños ≤ 5 años tienen mayor riesgo de presentar episodios de NF. Este mismo hallazgo fue observado en un estudio retrospectivo realizado en Brasil con pacientes pediátricos con cáncer donde observaron que los niños ≤ 5 años tienen el doble de riesgo de presentar episodios de NF en comparación de los pacientes > 5 años (OR= 1.8, [IC95%,1.0-3.4]).¹⁰⁶ Interesantemente, tres estudios con adultos de la tercera edad con diagnóstico de linfoma no-Hodgkin y un estudio adicional con adultos de la tercera edad con cáncer germinal, encontraron que conforme incrementaba la edad, mayor es el riesgo de presentar NF.¹⁰⁷⁻¹¹⁰ Se ha demostrado que conforme incrementa la edad, también aumenta la mielosupresión de los pacientes con cáncer, lo que conlleva que a mayor edad mayor es el riesgo de presentar episodios de NF.¹¹¹ Así,

la evidencia sugiere que la neutropenia febril aparece con mayor frecuencia en los extremos de la vida.

En el diagnóstico de leucemias, la médula ósea se encuentra comprometida con déficit de células granulocíticas como los neutrófilos, ésta conlleva a una inmunodeficiencia del paciente con cáncer y lo predispone a desarrollar NF de etiología variada y a complicaciones derivadas de la RAM.¹¹² Nuestros resultados apuntan a que los niños con leucemia son los más susceptibles a padecer NF. Empero, un estudio retrospectivo que evaluó 283 episodios de NF en 138 pacientes pediátricos con diferentes tipos de cáncer halló que el 63% de los episodios de NF son atribuidos a los pacientes con tumores sólidos, mientras que el restante corresponde a los niños con leucemias; no obstante, los niños con leucemias tuvieron una mayor estancia hospitalaria con antibióticos y presentaron más complicaciones de la NF como bacteriemias e infecciones del tracto respiratorio inferior, en comparación con los niños con tumores sólidos.¹¹³ En un estudio de revisión que incluyó 11 artículos se reportaba la de hospitalización, así como la mortalidad de pacientes con NF tratados en Estados Unidos concluyó que los principales factores de riesgo para incrementar la hospitalización, las complicaciones y la mortalidad por la NF son los pacientes menores a 10 años, los niños con diagnóstico de LLA, así como los niños que presentan multimorbilidades.¹¹⁴ De forma similar, en nuestro estudio demostramos que las leucemias fue el diagnóstico con mayor incidencia dentro de los pacientes pediátricos incluidos en el estudio, además fueron los pacientes con mayor incidencia de NF y de presentar complicaciones secundarias a la RAM.¹¹⁵

En nuestro estudio, los niños que tienen bajo peso al momento del diagnóstico de cáncer también fueron asociados a desarrollar episodios de NF en comparación con aquellos con peso normal, sobrepeso o con obesidad. De forma similar, en un estudio retrospectivo con pacientes pediátricos con cáncer (n=126) demostró que los pacientes con desnutrición y aquellos que perdieron peso de forma súbita en los primeros 6 meses de tratamiento tienen mayor riesgo de presentar episodios de NF (≥ 3 hospitalizaciones por NF) y de fallecer en consecuencia.¹¹⁶ En este sentido, un estudio de casos y controles que incluyó a pacientes de 4-16 años con anemia aplásica y NF fueron los casos (n= 35), mientras que los pacientes sanos fueron los controles (n= 30) descubrieron que los pacientes con NF presentaban bajo peso en comparación con los pacientes sanos (p= 0.04).¹¹⁷

Con lo descrito previamente, podemos observar que existen diversos factores que se pueden asociar a la aparición de episodios de NF. El lugar de procedencia y el bajo estatus socioeconómico son factores que se pueden asociar a que las personas tengan, menor acceso a los alimentos, el riesgo de presentar un mal estado nutricional y en consecuencia un incremento de riesgo de desarrollar enfermedades infecciosas como la NF.¹¹⁸ No obstante, nuestros resultados muestran que el lugar de procedencia y el estatus socioeconómico no son factores que pueden predecir la incidencia de la NF, asimismo, no existe evidencia previa que haya evaluado estos factores en niños con cáncer con NF. En contraste, en una cohorte prospectiva que incluyó niños con LLA encontraron que ocurrieron más fallecimientos por sepsis como consecuencia a enfermedades infecciosas en aquellos pacientes que tenían un mayor tiempo de viaje al hospital (OR=1.36;

[IC95%, 1.03-1.81]) y en familias con un ingreso anual <\$2,000 dólares estadounidenses (OR=13.90, [IC95%,1.62-119.10]).(118)

Por otra parte, en un ensayo clínico no aleatorizado con pacientes pediátricos con cáncer (n=102) demostró que más de la mitad padeció al menos de un episodio de NF y el 38% la desarrolló dentro de los primeros 2 ciclos de quimioterapia (38.2%).¹¹⁹ De forma similar, en la presente cohorte se evaluó el tiempo de aparición de la NF en los niños con deficiencia de calcidiol y deficiencia severa con base a las dosis de antraciclinas administradas y se observó que más del 50% presentaron NF desde el primer ciclo de quimioterapia. Sin embargo, no encontramos ninguna diferencia entre los grupos deficientes y no deficientes de calcidiol, así como en los grupos deficientes severos de calcidiol y no deficientes severos. A pesar de que las antraciclinas son factores de riesgo para desarrollar la NF, no se asocian con la deficiencia de VD.^{120,121}

Por último, encontramos diferencias hematológicas y desequilibrios electrolíticos entre los pacientes con NF vs los que no presentaron NF al final del seguimiento. Las diferencias electrolíticas pueden deberse al mismo transcurso de la enfermedad de cáncer, de su estadio, así como de la NF. Hallazgos muestran que en los pacientes con cáncer existe una tendencia a la hipocalemia, hipocalcemia e hiponatremia debido a que la infección y la quimioterapia pueden desencadenar vómito y diarrea persistente a los pacientes y aunado a esto, existe una pérdida electrolítica.¹²²

Dentro de las diferencias hematológicas, en una cohorte retrospectiva de pacientes con distintos tipos de tumores sin tratamiento previo, encontraron que un conteo menor de leucocitos se asocia con un mayor riesgo de infecciones, complicaciones, hospitalización y muerte en pacientes que presentan NF desde el primer ciclo de quimioterapia.¹²³ Además, en una cohorte retrospectiva donde se identificaron 396 episodios de NF de 346 pacientes con cáncer hallaron que la leucopenia y trombocitopenia son marcadores independientes para un mayor riesgo de presentar complicaciones.¹²⁴

La presente cohorte presenta ciertas limitaciones por su propia naturaleza metodológica, en la recolección de una segunda muestra sanguínea post aparición de NF, así como el escaso tamaño de muestra y en la inclusión de distintos tipos de cáncer las cuales pueden impactar en los resultados obtenidos.

12. Conclusión

Los niveles plasmáticos de calcidiol no sugieren el pronóstico en la aparición de episodios de neutropenia febril en niños con cáncer que reciben quimioterapia a base de antraciclinas.

13. Referencias bibliográficas

1. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia. Programa de Cáncer en la Infancia y la Adolescencia [Internet]. 2019. Available from: <https://www.gob.mx/salud/censia/acciones-y-programas/programa-cancer-en-la-infancia-y-la-adolescencia>
2. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia. Programa Cáncer en la Infancia y la Adolescencia [Internet]. 2019. Available from: <https://www.gob.mx/salud/censia/articulos/cancer-infantil-en-mexico-130956?state=published>
3. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse S. SEER Cancer Statistics Review. National Cancer Institute. 2011. p. 1975–2009.
4. Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, Potter JD, Nesbit ME, Ruccione K, et al. Late Mortality Experience in Five-Year Survivors of Childhood and Adolescent Cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2001 Jul 1;19(13):3163–72.
5. Fidler MM, Reulen RC, Henson K, Kelly J, Cutter D, Levitt GA, et al. Population-Based Long-Term Cardiac-Specific Mortality Among 34 489 Five-Year Survivors of Childhood Cancer in Great Britain. *Circulation*. 2017 Mar 7;135(10):951–63.
6. Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LCM, Van Den Bos C, Van Der Pal HJH, Heinen RC, et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *J Am Med Assoc*. 2007;297(24):2705–15.

7. Morales-Ríos O, Cicero-Oneto C, García-Ruiz C, Villanueva-García D, Hernández-Hernández M, Olivar-López V, et al. Descriptive study of adverse drug reactions in a tertiary care pediatric hospital in México from 2014 to 2017. *PLoS One*. 2020;15(3).
8. Vargas-Neri JL, Castelán-Martínez OD, de Jesús Estrada-Loza M, Betanzos-Cabrera Y, Rivas-Ruiz R. Anthracycline-induced cardiotoxicity: report of fatal cases. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016;54(3):404–8.
9. Kutny MA, Geyer S, Laumann KM, Gregory J, Willman CL, Stock W, et al. Outcome for pediatric acute promyelocytic leukemia patients at Children's Oncology Group sites on the Leukemia Intergroup Study CALGB 9710 (Alliance). *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(3).
10. Gianni L, Herman EH, Lipshultz SE, Minotti G, Sarvazyan N, Sawyer DB. Anthracycline cardiotoxicity: From bench to bedside. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(22):3777–84.
11. Tanoshima R, Khan A, Biala AK, Trueman JN, Drögemöller BI, Wright GEB, et al. Analyses of Adverse Drug Reactions–Nationwide Active Surveillance Network: Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety Database. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(3):356–63.
12. Bhagat A, Kleinerman ES. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Causes, Mechanisms, and Prevention. In: *Adv Exp Med Biol*. 2020. p. 181–92.
13. Tarasiuk J, Frézard F, Garnier-Suillerot A, Gattegno L. Anthracycline incorporation in human lymphocytes. Kinetics of uptake and nuclear concentration. *BBA - Molecular Cell Research*. 1989;1013(2):109–17.

14. Sonneveld P, van den Engh GJ. Differences in uptake of adriamycin and daunomycin by normal BM cells and acute leukemia cells determined by flow cytometry. *Leuk Res.* 1981;5(3):251–7.
15. Bow E, Marr K a. Overview of neutropenic fever syndromes. *UpToDate.* 2014;1–17.
16. Mueller EL, Sabbatini A, Gebremariam A, Mody R, Sung L, Macy ML. Why pediatric patients with cancer visit the emergency department: United States, 2006-2010. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(3):490–5.
17. Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ. “Low-Risk” Prediction Rule for Pediatric Oncology Patients Presenting with Fever and Neutropenia. *Journal of Clinical Oncology.* 2000 Mar 1;18(5):1012–1012.
18. Jaime-Pérez JC, Fernández LT, Jiménez-Castillo RA, Colunga-Pedraza JE, Padilla-Medina JR, Mancías-Guerra C, et al. Hospitalization rate and costs in acute lymphoblastic leukemia of childhood in a low-income group: Financial impact in Northeast Mexico. *Pediatr Blood Cancer.* 2017 Dec;64(12):e26673.
19. Castelán-Martínez OD, Rodríguez-Islas F, Vargas-Neri JL, Palomo-Colli MA, López-Aguilar E, Clark P, et al. Risk Factors for Febrile Neutropenia in Children With Solid Tumors Treated With Cisplatin-based Chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016 Apr;38(3):191–6.
20. Vargas Neri JL, Castelán Martínez OD, Castañeda Hernández G, Rodríguez Islas F, Palomo Colli MÁ, Rivas Ruíz R, et al. Adverse Drug Reactions Associated with Anthracyclinebased Chemotherapy in Mexican Cancer

- Pediatric Patients: Cohort Study. *Latin american journal of clinical sciences and medical technology*. 2020 Feb 24;2(2):9–17.
21. Ruíz Orozco D. Epidemiología de los episodios de neutropenia y fiebre en los niños con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital para el Niño del Instituto Materno Infantil del Estado de México. Universidad Autónoma del Estado de México; 2010.
 22. Crokaert F. Febrile neutropenia in children. *Int J Antimicrob Agents*. 2000 Oct;16(2):173–6.
 23. Lyman GH, Poniewierski MS. A Patient Risk Model of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia: Lessons Learned from the ANC Study Group. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2017 Dec 9;15(12):1543–50.
 24. Boccia R, Glaspy J, Crawford J, Aapro M. Chemotherapy-Induced Neutropenia and Febrile Neutropenia in the US: A Beast of Burden That Needs to Be Tamed? *Oncologist*. 2022 Aug 5;27(8):625–36.
 25. Sureda A, Domingo-Domenech E, Gautam A. Neutropenia during frontline treatment of advanced Hodgkin lymphoma: Incidence, risk factors, and management. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Jun; 138:1–5.
 26. Valero Zanuy MÁ, Hawkins Carranza F. Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina D. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas*. 2007 jul;16(4):63–70.
 27. Querfeld U. Vitamin D and inflammation. *Pediatric Nephrology*. 2013 Apr 13;28(4):605–10.

28. Haussler MR, Haussler CA, Jurutka PW, Thompson PD, Hsieh JC, Remus LS, et al. The vitamin D hormone and its nuclear receptor: Molecular actions and disease states. *Journal of Endocrinology*. 1997;154(SUPPL.).
29. Saggese G, Vierucci F, Prodam F, Cardinale F, Cetin I, Chiappini E, et al. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital J Pediatr*. 2018 Dec 8;44(1):51.
30. Schwalfenberg GK. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol Nutr Food Res*. 2011 Jan;55(1):96–108.
31. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ Receptors in Human Leukocytes. *Science (1979)*. 1983 Sep 16;221(4616):1181–3.
32. Takahashi K, Nakayama Y, Horiuchi H, Ohta T, Komoriya K, Ohmori H, et al. HUMAN NEUTROPHILS EXPRESS MESSENGER RNA OF VITAMIN D RECEPTOR AND RESPOND TO 1 α ,25-DIHYDROXYVITAMIN D₃. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2002 Jan 9;24(3):335–47.
33. Hart PH, Gorman S, Finlay-Jones JJ. Modulation of the immune system by UV radiation: more than just the effects of vitamin D? *Nat Rev Immunol*. 2011 Sep 19;11(9):584–96.
34. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-Like Receptor Triggering of a Vitamin D-Mediated Human Antimicrobial Response. *Science (1979)*. 2006 Mar 24;311(5768):1770–3.

35. Ojaimi S, Skinner NA, Strauss BJ, Sundararajan V, Woolley I, Visvanathan K. Vitamin d deficiency impacts on expression of toll-like receptor-2 and cytokine profile: a pilot study. *J Transl Med.* 2013 Dec 22;11(1):176.
36. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol.* 2010 Aug;10(4):482–96.
37. Martineau AR, Wilkinson KA, Newton SM, Floto RA, Norman AW, Skolimowska K, et al. IFN- γ - and TNF-Independent Vitamin D-Inducible Human Suppression of Mycobacteria: The Role of Cathelicidin LL-37. *The Journal of Immunology.* 2007 Jun 1;178(11):7190–8.
38. Herr C, Shaykhiev R, Bals R. The role of cathelicidin and defensins in pulmonary inflammatory diseases. *Expert Opin Biol Ther.* 2007 Sep 29;7(9):1449–61.
39. Vandamme D, Landuyt B, Luyten W, Schoofs L. A comprehensive summary of LL-37, the factotum human cathelicidin peptide. *Cell Immunol.* 2012 Nov;280(1):22–35.
40. Thennarasu S, Tan A, Penumatchu R, Shelburne CE, Heyl DL, Ramamoorthy A. Antimicrobial and Membrane Disrupting Activities of a Peptide Derived from the Human Cathelicidin Antimicrobial Peptide LL37. *Biophys J.* 2010 Jan;98(2):248–57.
41. Henzler Wildman KA, Lee DK, Ramamoorthy A. Mechanism of Lipid Bilayer Disruption by the Human Antimicrobial Peptide, LL-37. *Biochemistry.* 2003 Jun 1;42(21):6545–58.

42. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, et al. Cutting Edge: 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ Is a Direct Inducer of Antimicrobial Peptide Gene Expression. *The Journal of Immunology*. 2004 Sep 1;173(5):2909–12.
43. Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *The FASEB Journal*. 2005 Jul;19(9):1067–77.
44. Yim S, Dhawan P, Ragunath C, Christakos S, Diamond G. Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2007 Nov;6(6):403–10.
45. Schaubert J, Dorschner RA, Yamasaki K, Brouha B, Gallo RL. Control of the innate epithelial antimicrobial response is cell-type specific and dependent on relevant microenvironmental stimuli. *Immunology*. 2006 Jun 6;0(0):060606080407003-???
46. Liu N, Kaplan AT, Low J, Nguyen L, Liu GY, Equils O, et al. Vitamin D Induces Innate Antibacterial Responses in Human Trophoblasts via an Intracrine Pathway¹. *Biol Reprod*. 2009 Mar 1;80(3):398–406.
47. Subramanian K, Bergman P, Henriques-Normark B. Vitamin D Promotes Pneumococcal Killing and Modulates Inflammatory Responses in Primary Human Neutrophils. *J Innate Immun*. 2017;9(4):375–86.
48. Peck A, Mellins ED. Precarious Balance: Th17 Cells in Host Defense. *Infect Immun*. 2010 Jan;78(1):32–8.

49. Zhang H, Shih DQ, Zhang X. Mechanisms underlying effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on the Th17 cells. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)*. 2013 Dec;3(4):237–40.
50. Grant WB. Variations in Vitamin D Production Could Possibly Explain the Seasonality of Childhood Respiratory Infections in Hawaii. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2008 Sep;27(9):853.
51. Grant WB, Bhattoa HP, Boucher BJ. Seasonal variations of U.S. mortality rates: Roles of solar ultraviolet-B doses, vitamin D, gene expression, and infections. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017 Oct; 173:5–12.
52. Karatekin G, Kaya A, Salihoğlu Ö, Balci H, Nuhoğlu A. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr*. 2009 Apr 21;63(4):473–7.
53. Shin YH, Yu J, Kim KW, Ahn K, Hong SA, Lee E, et al. Association between cord blood 25-hydroxyvitamin D concentrations and respiratory tract infections in the first 6 months of age in a Korean population: a birth cohort study (COCOA). *Korean J Pediatr*. 2013;56(10):439.
54. Narang GS, Arora S, Kukreja S, Shifali D. Association of Vitamin D Deficiency with Acute Lower Respiratory Infection in Toddlers. *Journal of Nepal Paediatric Society*. 2016 Oct 22;36(1):14–6.
55. Madden K, Feldman HA, Smith EM, Gordon CM, Keisling SM, Sullivan RM, et al. Vitamin D Deficiency in Critically Ill Children. *Pediatrics*. 2012 Sep 1;130(3):421–8.

56. de Haan K, Groeneveld AJ, de Geus HR, Egal M, Struijs A. Vitamin D deficiency as a risk factor for infection, sepsis and mortality in the critically ill: systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2014 Dec 5;18(6):660.
57. VILLAMOR E, VILLAR LA, LOZANO A, HERRERA VM, HERRÁN OF. Vitamin D serostatus and dengue fever progression to dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome. *Epidemiol Infect*. 2017 Oct 14;145(14):2961–70.
58. Maghzi H, Ataei B, Khorvash F, Yaran M, Maghzi AH. Association Between Acute Infectious Mononucleosis and Vitamin D Deficiency. *Viral Immunol*. 2016 Sep;29(7):398–400.
59. Talat N, Perry S, Parsonnet J, Dawood G, Hussain R. Vitamin D Deficiency and Tuberculosis Progression. *Emerg Infect Dis*. 2010 May;16(5):853–5.
60. Foti D, Greco M, Cantiello F, Damiano R, Gulletta E, Pujia A, et al. Hypovitaminosis D and Low Urinary Tract Symptoms in a Female Population. *Eur J Inflamm*. 2014 May 1;12(2):365–72.
61. Caretta N, Vigili de Kreutzenberg S, Valente U, Guarneri G, Pizzol D, Ferlin A, et al. Hypovitaminosis D is associated with lower urinary tract symptoms and benign prostate hyperplasia in type 2 diabetes. *Andrology*. 2015 Nov;3(6):1062–7.
62. Camargo CA, Ingham T, Wickens K, Thadhani R, Silvers KM, Epton MJ, et al. Cord-Blood 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Respiratory Infection, Wheezing, and Asthma. *Pediatrics*. 2011 Jan 1;127(1):e180–7.

63. McNally JD, Leis K, Matheson LA, Karuananyake C, Sankaran K, Rosenberg AM. Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection. *Pediatr Pulmonol*. 2009 Oct;44(10):981–8.
64. Inamo Y, Hasegawa M, Saito K, Hayashi R, Ishikawa T, Yoshino Y, et al. Serum vitamin D concentrations and associated severity of acute lower respiratory tract infections in Japanese hospitalized children. *Pediatrics International*. 2011 Apr;53(2):199–201.
65. Rech MA, Hunsaker T, Rodriguez J. Deficiency in 25-Hydroxyvitamin D and 30-Day Mortality in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. *American Journal of Critical Care*. 2014 Sep 1;23(5): e72–9.
66. Leow L, Simpson T, Cursons R, Karalus N, Hancox RJ. Vitamin D, innate immunity and outcomes in community acquired pneumonia. *Respirology*. 2011;16(4):611–6.
67. Gupta V, Kumar V, Singh SK. Low Vitamin D Levels Are Associated with an Adverse Clinical Outcome in Febrile Neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016 Apr;38(3):202–4.
68. Alshahrani F, Aljohani N. Vitamin D: Deficiency, Sufficiency and Toxicity. *Nutrients*. 2013 Sep 13;5(9):3605–16.
69. Dietary reference values for vitamin D. *EFSA Journal*. 2016 Oct;14(10): e04547.
70. Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, et al. Vitamin D in the Healthy European Paediatric Population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Jun;56(6):692–701.

71. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Feb;101(2):394–415.
72. Quraishi SA, Bittner EA, Christopher KB, Camargo CA. Vitamin D Status and Community-Acquired Pneumonia: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One.* 2013 Nov 15;8(11): e81120.
73. Muhe L, Lulseged S, Mason KE, Simoes EA. Case-control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *The Lancet.* 1997 Jun;349(9068):1801–4.
74. Quraishi SA, Camargo CA. Vitamin D in acute stress and critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012 Nov;15(6):625–34.
75. Castano L, Madariaga L, Grau G, García-Castaño A. 25(OH)Vitamin D Deficiency and Calcifediol Treatment in Pediatrics. *Nutrients.* 2022 Apr 29;14(9):1854.
76. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D Deficiency in Children and Its Management: Review of Current Knowledge and Recommendations. *Pediatrics.* 2008 Aug 1;122(2):398–417.
77. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013 Feb 30;39(2):165–228.

78. Flores M, Macias N, Lozada A, Sánchez LM, Díaz E, Barquera S. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among Mexican children ages 2 y to 12 y: A national survey. *Nutrition*. 2013 May;29(5):802–4.
79. Toussaint-Martinez de Castro G. Vitamin D, not iron, is the main nutrient deficiency in pre-school and school-aged children in Mexico City: a cross-sectional study. *Nutr Hosp*. 2016 Jul 19;33(4).
80. Clark P, Vivanco-Muñoz N, Piña JT, Rivas-Ruiz R, Huitrón G, Chico-Barba G, et al. High prevalence of hypovitaminosis D in Mexicans aged 14 years and older and its correlation with parathyroid hormone. *Arch Osteoporos*. 2015 Dec 14;10(1):19.
81. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Jun 17;18(2):153–65.
82. Pfothauer KM, Shubrook JH. Vitamin D Deficiency, Its Role in Health and Disease, and Current Supplementation Recommendations. *Journal of Osteopathic Medicine*. 2017 May 1;117(5):301–5.
83. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE). *Epidemiology*. 2007 Nov;18(6):805–35.
84. Secretaria de Salud. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. 1983.
85. Aristizabal P, Sherer M, Perdomo BP, Castelao E, Thornburg CD, Proudfoot J, et al. Sociodemographic and clinical characteristics associated with

- vitamin D status in newly diagnosed pediatric cancer patients. *Pediatr Hematol Oncol.* 2020 May 18;37(4):314–25.
86. Helou M, Ning Y, Yang S, Irvine P, Bachmann LM, Godder K, et al. Vitamin D Deficiency in Children with Cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014 Apr;36(3):212–7.
87. Jackmann N, Gustafsson J, Harila-Saari A, Ljungman G, Nezirevic Dernroth D, Frisk P, et al. Prevalence of and factors influencing vitamin D deficiency in paediatric patients diagnosed with cancer at northern latitudes. *Acta Paediatr.* 2021 Jul 18;110(7):2252–8.
88. Revuelta Iniesta R, Rush R, Paciarotti I, Rhatigan EB, Brougham FHM, McKenzie JM, et al. Systematic review and meta-analysis: Prevalence and possible causes of vitamin D deficiency and insufficiency in pediatric cancer patients. *Clinical Nutrition.* 2016 Feb;35(1):95–108.
89. MOZOŃOWSKI W. Jäccaron; drzej Sniadecki (1768–1838) on the Cure of Rickets. *Nature.* 1939 Jan 1;143(3612):121–121.
90. Kim SH, Oh MK, Namgung R, Park MJ. Prevalence of 25-hydroxyvitamin D deficiency in Korean adolescents: association with age, season and parental vitamin D status. *Public Health Nutr.* 2014 Jan 26;17(1):122–30.
91. Santos BR, Mascarenhas LPG, Satler F, Boguszewski MCS, Spritzer PM. Vitamin D deficiency in girls from South Brazil: a cross-sectional study on prevalence and association with vitamin D receptor gene variants. *BMC Pediatr.* 2012 Dec 8;12(1):62.

92. Antonucci R, Locci C, Clemente MG, Chicconi E, Antonucci L. Vitamin D deficiency in childhood: old lessons and current challenges. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2018 Mar 28;31(3):247–60.
93. Cashman KD. Vitamin D Deficiency: Defining, Prevalence, Causes, and Strategies of Addressing. *Calcif Tissue Int*. 2020 Jan 8;106(1):14–29.
94. Augustine L, Nair Km, Kulkarni B. Sun exposure as a strategy for acquiring vitamin D in developing countries of tropical region: Challenges & way forward. *Indian Journal of Medical Research*. 2021;154(3):423.
95. Darling AL. Vitamin D deficiency in western dwelling South Asian populations: an unrecognised epidemic. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2020 Aug 12;79(3):259–71.
96. Sîrbe C, Rednic S, Grama A, Pop TL. An Update on the Effects of Vitamin D on the Immune System and Autoimmune Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 29;23(17):9784.
97. Chowdhury R, Taneja S, Bhandari N, Sinha B, Upadhyay RP, Bhan MK, et al. Vitamin-D deficiency predicts infections in young north Indian children: A secondary data analysis. *PLoS One*. 2017 Mar 8;12(3): e0170509.
98. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Upper Respiratory Tract Infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2009 Feb 23;169(4):384.

99. Bergman P, Lindh ÅU, Björkhem-Bergman L, Lindh JD. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2013 Jun 19;8(6): e65835.
100. Cantorna MT, Rogers CJ, Arora J. Aligning the Paradoxical Role of Vitamin D in Gastrointestinal Immunity. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2019 Jul;30(7):459–66.
101. Thornton KA, Marín C, Mora-Plazas M, Villamor E. Vitamin D Deficiency Associated with Increased Incidence of Gastrointestinal and Ear Infections in School-age Children. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013 Jun;32(6):585–93.
102. Arnson Y, Gringauz I, Itzhaky D, Amital H. Vitamin D deficiency is associated with poor outcomes and increased mortality in severely ill patients. *QJM*. 2012 Jul 1;105(7):633–9.
103. Amrein K, Schnedl C, Holl A, Riedl R, Christopher KB, Pachler C, et al. Effect of High-Dose Vitamin D₃ on Hospital Length of Stay in Critically Ill Patients with Vitamin D Deficiency. *JAMA*. 2014 Oct 15;312(15):1520.
104. De Pascale G, Vallecoccia MS, Schiattarella A, Di Gravio V, Cutuli SL, Bello G, et al. Clinical and microbiological outcome in septic patients with extremely low 25-hydroxyvitamin D levels at initiation of critical care. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016 May;22(5): 456.e7-456.e13.
105. Vitamin D deficiency in pediatric clinical practice. *Arch Argent Pediatr*. 2018 Feb 1;116(1).

106. Rondinelli PIP, Ribeiro K de CB, de Camargo B. A Proposed Score for Predicting Severe Infection Complications in Children with Chemotherapy-induced Febrile Neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006 Oct;28(10):665–70.
107. Salar A, Haioun C, Rossi FG, Duehrsen U, Pettengell R, Johnsen HE, et al. The need for improved neutropenia risk assessment in DLBCL patients receiving R-CHOP-21: Findings from clinical practice. *Leuk Res.* 2012 May;36(5):548–53.
108. Lyman GH, Morrison VA, Dale DC, Crawford J, Delgado DJ, Fridman M. Risk of Febrile Neutropenia among Patients with Intermediate-grade non-Hodgkin's Lymphoma Receiving CHOP Chemotherapy. *Leuk Lymphoma.* 2003 Jan 5;44(12):2069–76.
109. Pettengell R, Bosly A, Szucs TD, Jackisch C, Leonard R, Paridaens R, et al. Multivariate analysis of febrile neutropenia occurrence in patients with non-Hodgkin lymphoma: data from the INC-EU Prospective Observational European Neutropenia Study. *Br J Haematol.* 2009 Mar;144(5):677–85.
110. Laskey RA, Poniewierski MS, Lopez MA, Hanna RK, Secord AA, Gehrig PA, et al. Predictors of severe and febrile neutropenia during primary chemotherapy for ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2012 Jun;125(3):625–30.
111. Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, Blouin G, Camins BC, Casper C, et al. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2016 Jul;14(7):882–913.

112. Logan C, Koura D, Taplitz R. Updates in infection risk and management in acute leukemia. *Hematology*. 2020 Dec 4;2020(1):135–9.
113. Koçak Ü, Rolston K V., Mullen CA. Fever and neutropenia in children with solid tumors is similar in severity and outcome to that in children with leukemia. *Supportive Care in Cancer*. 2002 Jan 23;10(1):58–64.
114. Boccia R, Glaspy J, Crawford J, Aapro M. Chemotherapy-Induced Neutropenia and Febrile Neutropenia in the US: A Beast of Burden That Needs to Be Tamed? *Oncologist*. 2022 Aug 5;27(8):625–36.
115. Ozdemir N, Tuysuz G, Celik N, Yantri L, Erginoz E, Apak H, et al. Febrile neutropenia in children with acute lymphoblastic leukemia: single center experience. *Turk Pediatri Ars*. 2016 May 4;51(2):79–86.
116. Triarico S, Rinninella E, Cintoni M, Capozza MA, Mastrangelo S, Mele MC, et al. Impact of malnutrition on survival and infections among pediatric patients with cancer: a retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 Jan;23(3):1165–75.
117. Gupta V, Kumar V, Singh SK. Low Vitamin D Levels Are Associated With an Adverse Clinical Outcome in Febrile Neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016 Apr;38(3):202–4.
118. Gavidia R, Fuentes SL, Vasquez R, Bonilla M, Ethier MC, Diorio C, et al. Low Socioeconomic Status Is Associated with Prolonged Times to Assessment and Treatment, Sepsis and Infectious Death in Pediatric Fever in El Salvador. *PLoS One*. 2012 Aug 22;7(8):e43639.

119. Katzenstein HM, Malogolowkin MH, Krailo MD, Piao J, Towbin AJ, McCarville MB, et al. Doxorubicin in combination with cisplatin, 5-flourouracil, and vincristine is feasible and effective in unresectable hepatoblastoma: A Children's Oncology Group study. *Cancer*. 2022 Mar 11;128(5):1057–65.
120. Takenaka Y, Cho H, Yamamoto M, Nakahara S, Yamamoto Y, Inohara H. Incidence and predictors of febrile neutropenia during chemotherapy in patients with head and neck cancer. *Supportive Care in Cancer*. 2013 Oct 8;21(10):2861–8.
121. Chen C, Chan A, Yap K. Visualizing clinical predictors of febrile neutropenia in Asian cancer patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2013 Jun 25;19(2):111–20.
122. Kapoor M, Chan GZ. FLUID AND ELECTROLYTE ABNORMALITIES. *Crit Care Clin*. 2001 Jul;17(3):503–29.
123. Aagaard T, Reekie J, Jørgensen M, Roen A, Daugaard G, Specht L, et al. Mortality and admission to intensive care units after febrile neutropenia in patients with cancer. *Cancer Med*. 2020 May 7;9(9):3033–42.
124. Ahn S, Lee YS, Chun YH, Kwon IH, Kim W, Lim KS, et al. Predictive factors of poor prognosis in cancer patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Supportive Care in Cancer*. 2011 Aug 16;19(8):1151–8.

Anexo 1



Carta de Consentimiento Informado



“Utilidad pronóstica de los niveles séricos de calcidiol para predecir la aparición de episodios de neutropenia febril en niños que reciben quimioterapia a base de antraciclinas”

Investigador principal: Miguel Ángel Palomo Collí.

El presente estudio es una colaboración entre el Hospital Infantil de México Federico Gómez y la Universidad Nacional Autónoma de México.

Nombre _____ del _____ paciente:

1. Propósito del estudio

La fiebre con glóbulos blancos bajos, conocida como neutropenia febril, es una complicación común entre los niños que reciben quimioterapia con un grupo de medicamentos llamados antraciclinas. Pero, algunos niños no padecen episodios de neutropenia febril después de recibir quimioterapia. Este hecho, nos hace pensar que estos niños tienen un factor que los protege de padecer esta complicación.

La vía de la vitamina D juega un papel importante en el sistema inmune. En este sentido, estudios previos han mostrado que los niveles bajos de vitamina D (medidos a través de los niveles de calcidiol) en sangre pueden contribuir al desarrollo de enfermedades infecciosas.

En este estudio, nosotros queremos conocer si los niveles en sangre de calcidiol pueden identificar a los niños que son susceptibles de padecer neutropenia febril después de recibir tratamiento con antraciclinas.

Debido a que su hijo/a recibirá quimioterapia con antraciclinas para tratar el cáncer se les invita a participar en el estudio. Al igual que su hijo/a, más niños serán invitados a participar en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Su participación en este estudio es completamente voluntaria. No tienen por qué participar en esta investigación si no lo desean. Por favor lea la información que le proporcionamos, y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no participar.

2. Procedimientos

Si ustedes deciden participar, tomaremos dos muestras de sangre de su hijo, la primera antes de que inicie su quimioterapia con antraciclinas y una muestra más será tomada en el momento que aparezca un episodio de neutropenia febril. En el caso de no presentar neutropenia febril, la segunda muestra será tomada cuando haya recibido 6 dosis de antraciclinas. Ambas muestras serán utilizadas para cuantificar los niveles de calcidiol.

Además, pedimos su autorización para congelar una parte de la muestra de plasma para en próximos estudios cuantificar algún otro marcador sanguíneo que nos permita conocer porque algunos niños padecen neutropenia febril. También, del expediente clínico, tomaremos información acerca del tratamiento de su hijo/a para el cáncer.

3. Posibles riesgos y molestias.

La toma de la muestra genera molestia en la zona de la punción.

4. Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio.

Ni usted ni su hijo/a recibirá algún beneficio directo por participar en el presente proyecto de investigación. Su participación contribuirá a conocer si los niveles de calcidiol pueden identificar a los niños susceptibles de padecer la neutropenia febril antes de que inicien su tratamiento de quimioterapia.

Por participar en el estudio no recibirá pago alguno, ni representa gasto para usted.

5. Participación o retiro.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada Hospital Infantil de México, de acuerdo con los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica. Es decir que, si usted no desea participar en el estudio, su decisión no afectará su relación con el Hospital y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que actualmente recibe.

Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonarlo no modificará de ninguna manera la atención médica que recibe del Hospital Infantil de México.

6. Privacidad y confidencialidad.

La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla/o (como su nombre y teléfono) será codificada con número y será guardada de manera confidencial y por separado al igual que la información obtenida del expediente clínico. No diremos a otras personas que estas en esta investigación y no compartiremos información a nadie que no trabaje en el estudio de investigación. Sólo los investigadores tendrán acceso a la información sobre el tratamiento.

7. Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio.

En caso de requerir respuesta a alguna pregunta, aclaración o cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos y beneficios u otros asuntos relacionados con este proyecto se podrá comunicar a los teléfonos:

Dr. Miguel Ángel Palomo Colli

Hospital Infantil de México Federico Gómez.

cel. 55 54 18 87 12.

phalomi@hotmail.com

Dr. Osvaldo Daniel Castelán Martínez

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM.

Teléfono: 55 36 68 26 30 castelan@unam.mx

8. Personal de contacto para dudas sobre sus derechos como participante en un estudio de investigación.

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con el Dr. Luis Jasso Gutiérrez responsable del Comité

de Ética del Hospital Infantil de México Federico Gómez, al Tel. 52289917, de 9 a 16:00 horas; o si así lo prefiere al correo electrónico: ljasso@himfg.edu.mx

Declaración de consentimiento informado.

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato. Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Por favor marque con una X una de las opciones cajas que se presentan abajo (únicamente debe indicar la opción que corresponda).

Sí autorizo la participación de mi hijo/a en el estudio.

Sí autorizo la participación de mi hijo/a en el estudio y que una parte que de la muestra sea congelada para estudios posteriores.

Nombre del Padre o tutor

Firma del Padre o tutor

Fecha

Asentimiento Informado



Para participar en un estudio de investigación médica.

(Niños de 7 a 16 años)



“Utilidad pronóstica de los niveles séricos de calcidiol para predecir la aparición de episodios de neutropenia febril en niños que reciben quimioterapia a base de antraciclinas”

Investigador principal: Miguel Ángel Palomo Collí

Nombre del paciente:

Mi trabajo consiste en investigar si la cantidad de vitamina D en la sangre están relacionadas con la aparición de un efecto secundario conocido como neutropenia febril en los pacientes que reciben un medicamento conocido como antraciclina.

Te voy a dar información e invitarte a tomar parte de este estudio de investigación. Puedes elegir si participar o no. Hemos discutido esta investigación con tus padres/tutores y ellos saben que te estamos preguntando a ti también para tu aceptación. Si vas a participar en la investigación, tus padres/tutores también tienen que aceptarlo. Pero si no deseas tomar parte en la investigación no tienes por qué hacerlo, aun cuando tus padres lo hayan aceptado.

Puedes discutir cualquier aspecto de este documento con tus padres o amigos o cualquier otro con el que te sientas cómodo. Puedes decidir participar o no después de haberlo discutido. No tienes que decidirlo inmediatamente.

Puede que haya algunas palabras que no entiendas o cosas que quieras que te las explique mejor porque estás interesado o preocupado por ellas. Por favor, siente la libertad de pedirme que pare en cualquier momento y me tomaré tiempo para explicártelo.

Objetivo: ¿Por qué está haciendo esta investigación?

Queremos saber si los niveles en sangre de vitamina D pueden predecir la aparición de los episodios de fiebre y glóbulos blancos bajos en los niños que reciben tratamiento con antraciclinas.

Elección de participantes: ¿Por qué me pide a mí?

Debido a que recibirás tratamiento con el medicamento conocido como antraciclinas.

La participación es voluntaria: ¿Tengo que hacer esto?

No tienes por qué participar en esta investigación si no lo deseas. Es tu decisión si decides participar o no en la investigación, está bien y no cambiará nada. Si decides no participar, todo seguirá igual que antes. Incluso si dices que “sí” ahora, puedes cambiar de idea más tarde y estará bien todavía.

Procedimientos ¿Qué me va a suceder?

El estudio consiste en tomar dos muestras de sangre, la primera se tomará antes de que inicies tu tratamiento contra el cáncer. La segunda muestra la tomaremos si llegaras a presentar un episodio de fiebre y glóbulos blancos bajos. Si no presentaras el efecto secundario, la segunda muestra la tomaríamos después de que hayas recibido 6 dosis del medicamento antraciclina.

Riesgos: ¿Es esto malo o peligroso para mí?

Puedes sentir alguna molestia en la zona donde tomemos las muestras de sangre.

Beneficios: ¿Hay algo bueno que vaya a ocurrirme?

No recibirás beneficios directos por la participación en el estudio. Los resultados ayudan a comprender porque algunos niños si padecen la fiebre con glóbulos blancos bajos y otros niños no la padecen.

Confidencialidad: ¿Van a saber todos acerca de esto?

Sólo los investigadores tendrán acceso a la información sobre el tratamiento. No diremos a otras personas que estas en esta investigación y no compartiremos información sobre ti a nadie que no trabaje en el estudio de investigación. Cualquier información tuya tendrá un número en vez de tu nombre. Solo los investigadores sabrán cuál es tu número y se guardarán la información con llave.

Derecho a Negarse o a Retirarse de la investigación. ¿Puedo elegir no participar en la investigación? ¿Puedo cambiar de idea?

No es obligatorio que participes en esta investigación. Nadie se enojará o molestará contigo si decides que no quieres participar. Eres libre de tomar la decisión. Puedes pensar en ello y responder más tarde si quieres. Puedes decir “si” ahora y cambiar de idea más tarde y también estará bien.

A Quien Contactar: ¿Con quién puedo hablar para hacer preguntas?

Puedes hacerme preguntas ahora o más tarde. Tengo un número y dirección donde puedes localizarme o, si estás cerca, puedes venir y preguntarnos. Si quieres hablar con alguien más que conoces como tu profesor o médico o un familiar, puedes hacerlo también.

Si elegiste ser parte de esta investigación, también te daré una copia de esta información para ti. Puedes pedir a tus padres que lo examinen si quieres.

PARTE 2: Formulario de Asentimiento

Entiendo que la investigación consiste en que me tomen dos muestras de sangre, la primera antes de iniciar mi tratamiento para el cáncer. La segunda será tomada en el caso que padezca fiebre y glóbulos blancos bajos o de no padecerla después de haber recibidos 6 dosis de quimioterapia con antraciclinas.

“Sé que puedo elegir participar en la investigación o no hacerlo. Sé que puedo retirarme cuando quiera. He leído esta información (o se me ha leído la información) y la entiendo. Me han respondido las preguntas y sé que puedo hacer preguntas más tarde si las tengo. Entiendo que cualquier cambio se discutirá conmigo.

Acepto participar en la investigación”.

Nombre del niño/a

Fecha: Ciudad de México a _____ de _____ del 202_____

Anexo 2



HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA



Hoja de captura

“Utilidad pronóstica de los niveles séricos de calcidiol para predecir la aparición de episodios de neutropenia febril en niños que reciben quimioterapia a base de antraciclinas”

Folio

V	D			
---	---	--	--	--

Fecha de nacimiento (dd/mm/aa) _____ Lugar de procedencia _____

Sexo (M/F) _____ Peso (kg) _____ Talla (cm) _____ SC (m²) _____

Estatus económico Bajo () Medio () Alto () Edad (años) _____

Diagnóstico _____

Esquema de quimioterapia _____

Inicio de quimioterapia (dd/mm/aa) _____

Término de seguimiento (dd/mm/aa) _____

Pruebas Bioquímicas

Parámetro	Medición en estado basal	Fecha
Leucocitos/mm ³		
Neutrófilos/mm ³		
Plaquetas/mm ³		
Hb (g/dL)		
Hto (%)		
ALT (U/L)		
AST (U/L)		
Fosfatasa alcalina (U/L)		
Creatinina (mg/dL)		
LDH (U/L)		
Magnesio (mg/dL)		
Calcio (mg/dL)		
Sodio (mg/dL)		
Potasio (mg/dL)		
Cloro (mg/dL)		

Concentraciones séricas de calcidiol

Calcidiol (ng/mL) _____

Fármaco quimioterapéutico	Dosis	Número de dosis	Fechas de administración
Doxorrubicina			
Daunorrubicina			
Epirubicina			

Fármaco quimioterapéutico	Dosis	Número de dosis	Fechas de administración
Cisplatino			
Carboplatino			
L- asparaginasa			
Metotrexato			
5- Fluorouracilo			
Ciclofosfamida			
Etopósido			
Ifosfamida			
Vincristina			

Neutropenia febril (NF)

Presentó: Si () No ()

Neutros/mm ³	Fecha de aparición (dd/mm/aa)	Fecha de término (dd/mm/aa)	Resultados microbiológicos	Tratamiento para NF	QT* previos a NF

*QT: quimioterapéuticos

Ciclo de aparición: _____

Hospitalización: Si () No () Días de hospitalización: _____ Filgrastim: Si () No ()

de Dosis de Filgrastim: _____

Puntaje de algoritmo de naranjo: _____ Interpretación AN: _____

Severidad con CTCAE		
Grado 3 Neutrófilos: <1000/mm ³ , Temperatura >38 °C sostenida por más de 1 h	Grado 4 Intervención urgente	Grado 5 Muerte

NOM 220-SSA1-2016
Gravedad Grave () No grave ()
Severidad Leve () Moderada () Severa ()

Complicaciones de Neutropenia Febril

Bacteremia

Presentó: Si () No ()

Resultado del cultivo _____ Microorganismo encontrado _____

Ciclo de aparición: _____

Fecha de aparición (dd/mm/aa) _____ Fecha de término (dd/mm/aa) _____

Hospitalización: Si () No () Días de hospitalización: _____

Severidad con CTCAE
Grado 2 Cultivo sanguíneo positivo Sin síntomas

NOM 220-SSA1-2016
Gravedad Grave () No grave ()
Severidad Leve () Moderada () Severa ()

Enterocolitis neutropénica/ Tiflitis

Presentó: Si () No ()

Neutros/mm ³	Fecha de aparición (dd/mm/aa)	Fecha de término (dd/mm/aa)	Resultados microbiológicos	Tratamiento

Ciclo de aparición: _____

Síntomas:

Dolor abdominal () Fiebre () Náuseas () Vómito () Diarrea () Distensión abdominal ()

Hospitalización: Si () No () Días de hospitalización: _____

Severidad con CTCAE			NOM 220-SSA1-2016
Grado 3 Síntomas: dolor abdominal, fiebre, cambios en hábitos intestinales	Grado 4 Intervención urgente	Grado 5 Muerte	Gravedad Grave () No grave ()
			Severidad Leve () Moderada () Severa ()

Sepsis y choque séptico

Presentó sepsis: Si () No ()

Presentó choque séptico: Si () No ()

Resultado del cultivo _____ Microorganismo encontrado _____

Ciclo de aparición: _____

Fecha de aparición (dd/mm/aa) _____ Fecha de término (dd/mm/aa) _____

Hospitalización: Si () No () Días de hospitalización: _____

Severidad con CTCAE			NOM 220-SSA1-2016
Grado 3 Cultivo sanguíneo positivo Signos y síntomas	Grado 4 Intervención urgente	Grado 5 Muerte	Gravedad Grave () No grave ()
			Severidad Leve () Moderada () Severa ()

Anexo 3

 **SALUD**
SECRETARÍA DE SALUD



Hospital Infantil de México Federico Gómez
Instituto Nacional de Salud
Dirección de General

Ciudad de México, 23 de marzo de 2021

DG/1000/ 216 /2021

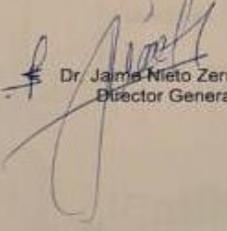
Riguel Ángel Palomo Colli
Tratamiento de Hemato-Oncología
ente

no a usted, que los Comités de Investigación, Ética en Investigación y Bioseguridad, después de haber
do su protocolo HIM-2021-004 titulado "Utilidad pronóstica de los niveles séricos de calcidiol y
cidina para predecir la aparición de episodios de neutropenia febril en niños que reciben
ioterapia a base de antraciclínas", han emitido el dictamen de:

APROBADO

términos y condiciones señalados por dichos Comités. Por lo anterior, se autoriza su desarrollo.

Atentamente


Dr. Jaime Nieto Zermeño
Director General

ardoño Espinosa. Director de Investigación.

SG/vzn

el 102, Cof. Doctores, CP. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.
28 9917 ext. 2315 y 4521. <http://www.gob.mx/salud/himg>

