



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

**“Seguridad de la suplementación oral de óxido de
magnesio en pacientes pediátricos tratados con
quimioterapia a base de cisplatino”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A:

KARLA MARIANA SILVA JIVAJA



**DIRECTOR: DR. OSVALDO DANIEL CASTELÁN
MARTÍNEZ**

ASESOR: DR. MIGUEL ÁNGEL PALOMO COLLI

CIUDAD DE MÉXICO, 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dedicatorias

A Dios, que me permitió llegar hasta este punto de mi vida y me da luz en cada una de las decisiones de mi vida.

Con dedicatoria especial, a mis padres Rosy y Jaime, los pilares de la casa. Ya que gracias a todo su apoyo, tanto físico como emocional logré concluir una de las primeras e importantes metas en mi vida; concluir mi carrera y titularme. Gracias por sus consejos, por acompañarme en las desveladas, por estar presente en todos los bellos momentos durante la carrera y a lo largo de mi vida, por apoyarme, aconsejarme y motivarme a seguir adelante en los momentos difíciles. Son ese motor que me impulsa a seguir adelante. Gracias por motivarme a luchar por mis sueños y cumplir mis metas. Pero, principalmente gracias por ser unos excelentes maestros a lo largo de mi vida, por educarme para ofrecer la mejor versión de mí en cada aspecto de mi vida. Por enseñarme a afrontar cada adversidad a lo largo de la vida y jamás rendirme ante ellas. Por un sinnúmero de cosas más, comparto mi felicidad de este logro, por lo que es por ustedes y para ustedes. Los amo.

A mi hermano Alan, por todas sus palabras de amor y aliento. Gracias por todo tu apoyo, por escucharme en cada momento y brindarme consejos en todo momento. Te amo.

A mis abuelitos Rosa, José, Ángela y Ramón. Por cuidarme desde pequeña e impulsarme con sus sabios consejos, por siempre motivarme, por apoyarme en todos los aspectos. Los quiero mucho.

“Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado, un esfuerzo total es una victoria completa”.

“Se firme en tus actitudes y perseverante en tu ideal. Pero sé paciente, no pretendiendo que todo llegue de inmediato. Haz tiempo para todo, y todo lo que es tuyo, vendrá a tus manos en el momento oportuno”.

Mahatma Gandhi

Agradecimientos

Al Dr. Osvaldo Daniel Castelán Martínez por depositar su confianza para realizar el presente proyecto, asimismo creer en mis capacidades e impulsarme a ser una mejor estudiante y persona. Gracias por todo el tiempo dedicado, por transmitirme sus diversos conocimientos, por tenerme paciencia día tras día. Gracias infinitas por sus valiosos consejos para cumplir mis metas académicas, profesionales, así como personales, por enseñarme el valor de la resiliencia y sobre todo, por mostrarme y por tanto, confirmar lo bella que es la investigación, así como encaminarme y motivarme a seguir en ella.

Al Dr. Miguel Ángel Palomo Colli por abrirme las puertas en el HIM, brindarme su apoyo, las facilidades en la estancia en el hospital, asesorarme en todas las cuestiones prácticas necesarias para la realización de la tesis y por aportarme sus conocimientos.

A la M en C. Ana Karen Ruíz Rodríguez por brindarme sus conocimientos y consejos valiosos para una mejor formación académica y personal. Agradezco las largas horas de plática de motivación y todas las palabras de apoyo.

A la M. en C. Evangelina López Nieto y la Mtra. Ma. Teresa Hernández Galindo, por el tiempo dedicado y sus valiosas aportaciones para una mejor versión del presente trabajo.

A Josei Mújica y amigos, por su tiempo y apoyo brindado. Por sus palabras motivacionales para seguir creciendo y cumpliendo metas.

A la UNAM, por abrirme las puertas al conocimiento y otorgarme todas las facilidades de enseñanza y aprendizaje.

A la FES Zaragoza y sus docentes, por sus enseñanzas para ampliar mis conocimientos, así como las grandes amistades adquiridas a lo largo del camino.

Al Laboratorio 5 PA de la UMIEZ y la Dra. Martha Sánchez por abrirme las puertas y permitirme realizar el trabajo experimental requerido para la tesis. Sobre todo, brindarme la oportunidad de desarrollarme en el área de investigación.

Este trabajo de investigación fue realizado gracias al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la UNAM con clave del proyecto IA207417.

Índice

1. Introducción.....	1
2. Marco teórico.....	3
2.1. Epidemiología del cáncer infantil.....	3
2.2. Tratamiento del cáncer con quimioterapias a base de cisplatino (QBC)	3
2.3. Neutropenia febril.....	5
2.4. Magnesio.....	6
2.5. Propiedades farmacocinéticas del óxido de magnesio	7
2.6. Hipomagnesemia inducida por cisplatino.....	8
2.7. Importancia del magnesio en el sistema inmune	9
2.8. Seguridad del consumo oral de magnesio	10
2.9. Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)	12
2.10. Reacciones adversas a los medicamentos	15
2.11. Evaluación de la causalidad de las RAM	15
2.12. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).....	16
3. Planteamiento del problema.....	18
4. Hipótesis.....	18
5. Objetivos	19
5.1. General	19
5.2 Específicos.....	19
6. Material y métodos	20
6.1 Diseño del estudio.....	20
6.2 Participantes	20
6.3 Criterios de inclusión.....	20
6.4 Criterios de exclusión.....	20
6.5 Criterios de eliminación.....	21
6.6. Procedimiento	21
6.7. Análisis estadístico.....	23
6.8. Consideraciones éticas	24
7. Resultados	26
8. Discusión.....	32

9. Conclusión.....	36
10. Perspectivas.....	36
11. Referencias	37

1. Introducción

En la actualidad, las neoplasias son el principal problema de salud en niños entre 4 y 15 años, representan la segunda causa de muerte general, pero la primera causa de muerte por enfermedad. Dentro de los fallecimientos por cáncer en la etapa pediátrica, los tumores sólidos representan el 19.2%. Asimismo, la incidencia de casos anuales en México se ha estimado entre 100 y 180 casos por millón de niños al año.

La quimioterapia a base de cisplatino (QBC) ha contribuido a mejorar la sobrevivencia de los niños con tumores sólidos, en especial de aquellos diagnosticados con osteosarcoma, tumores de células germinales y hepatoblastoma. Sin embargo, el cisplatino es uno de los fármacos más nefrotóxicos utilizados en la práctica clínica debido al severo daño tubular que conduce a una excesiva pérdida de electrolitos, especialmente de magnesio (Mg).

Evidencia clínica sugiere una asociación de la hipomagnesemia con la aparición de la neutropenia febril (NF). La asociación ha sido explicada por el papel que desempeña el Mg tanto en el sistema inmune innato como adaptativo. En consecuencia, la hipomagnesemia en niños con tumores sólidos tratados con cisplatino puede conducir a un desequilibrio en el sistema inmune que genere un aumento de la inflamación y mayor susceptibilidad a infecciones. De forma interesante, evidencia sugiere que la suplementación con sales de magnesio contribuye a prevenir inflamación e infecciones. Sin embargo, no existe evidencia

sobre la seguridad de la administración oral de sales de magnesio en pacientes pediátricos con cáncer. Así, el objetivo del presente trabajo fue determinar la seguridad de la suplementación oral con óxido de Mg en niños con tumores sólidos tratado con quimioterapia a base de cisplatino.

2. Marco teórico

2.1. Epidemiología del cáncer infantil

De acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer representa la segunda causa de muerte en niños y adolescentes por enfermedades no transmisibles.¹ De forma similar, en México, el cáncer en niños entre 4 y 15 años es la segunda causa de muerte general, pero la primera por enfermedad.² La incidencia de casos anuales en México, se ha estimado entre 100 y 180 casos por cada 1,000,000 de niños al año con una prevalencia estimada de 18,000 casos anuales con tendencias al incremento.^{3,4} En México, los tumores sólidos son la causa de alrededor del 20% del total de muerte por cáncer en niños mexicanos.³⁻⁵ Sin embargo, la detección de cáncer en una fase avanzada, la falta de diagnóstico, acceso al tratamiento básico eficaz y las reacciones adversas secundarias a la quimioterapia son problemas que comprometen el éxito del tratamiento.

2.2. Tratamiento del cáncer con quimioterapias a base de cisplatino (QBC)

El protocolo específico de tratamiento para cada tipo de cáncer depende de su histología tumoral, sin embargo, de forma general incluye diversas estrategias terapéuticas como son la cirugía, la radioterapia, la inmunoterapia y la quimioterapia. En esta última, se utilizan diversos agentes químicos dependiendo del tipo de cáncer.⁶

El cisplatino es un agente alquilante utilizado en el tratamiento de diversos tipos de cáncer en los seres humanos, como son los tumores sólidos.⁷ Tras la administración intravenosa, por difusión pasiva penetra al interior de las células, en donde la

molécula se modifica al sufrir una sustitución de sus ligandos de cloruro por grupos hidroxilo que forman aductos bifuncionales con la molécula de ADN. Cuando el ADN sufre daño por cisplatino, la célula busca la reparación, en caso de no proceder a la reparación del daño, las células inhiben su replicación e inicia la apoptosis de las células tumorales, que son las más vulnerables.⁸⁻¹⁰ El mecanismo se describe en la Figura 1.¹⁰

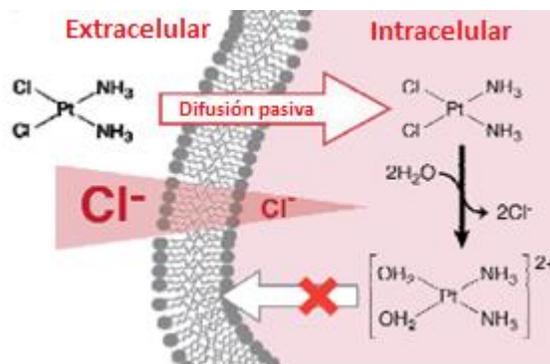


Figura 1. Mecanismo de ingreso y acumulación del cisplatino en el citoplasma de las células por difusión simple. Modificado de Eljack et al.¹⁰

En nuestro país, el cisplatino es piedra angular en el tratamiento de múltiples tumores sólidos en niños como el sarcoma osteogénico, los tumores germinales, los hepatoblastomas, los hepatocarcinomas, los neuroblastomas, así como tumores del sistema nervioso central como los ependimomas.^{7,8}

No obstante, la QBC es un tratamiento inespecífico que tiene reacciones adversas que se pueden presentar en horas, días, semanas e incluso años después de iniciada la quimioterapia. Una de las principales reacciones adversas al uso terapéutico del cisplatino es la nefrotoxicidad que tiene como consecuencia una reducción en la dosis que puede ocasionar que el tratamiento pierda eficacia.

Además, los pacientes que reciben cisplatino pueden presentar trastornos de la percepción y la audición, *tinnitus*, trastornos del oído interno que provoca a veces mareos.⁸ De esta manera, el cisplatino contribuye a la reducción del número de leucocitos en la sangre predisponiendo al paciente a contraer infecciones que se manifiestan por fiebre, un cuadro clínico conocido como neutropenia febril (NF).^{8,9} La NF es una reacción adversa común con una incidencia del 62% en niños mexicanos con tumores sólidos tratados con quimioterapia a base de cisplatino.¹⁰ La aparición de la NF también conlleva a la reducción de dosis del tratamiento e incluso su interrupción, este hecho puede conducir a una disminución de la eficacia que compromete la vida del paciente.

2.3. Neutropenia febril

La neutropenia es un trastorno hematológico caracterizado por una reducción de los neutrófilos circulantes que confiere a una mayor susceptibilidad de infecciones que pueden complicarse a sepsis e incluso la muerte.¹¹ La NF se define como un conteo absoluto $<1000 \text{ mm}^3$ o un descenso del 25% de neutrófilos en 24 horas en un paciente que recibió quimioterapia mielosupresora, además, de presentar una temperatura oral o axilar mayor a 38.2°C o dos lecturas seguidas de $>38.0^\circ\text{C}$ durante dos horas.¹² Entre el 30-60% de pacientes con neutropenia febril cursan con presencia de infecciones, ambas son complicaciones frecuentes en pacientes con cáncer.^{11,12} Diversos estudios han señalado que la incidencia de NF es superior al 50% en niños que reciben quimioterapia a base de cisplatino.^{13,14}

Además de ser una causa de morbilidad, la NF aumenta los costos del tratamiento debido a los días de hospitalización que involucran la administración de antibióticos de amplio espectro para tratar y/o prevenir infecciones severas.¹⁵

Para prevenir los episodios de NF se utiliza la administración profiláctica del factor estimulante de colonias granulocíticas (conocido como Filgrastim), con el fin de regular, estimular y activar la producción de neutrófilos en niños que reciben quimioterapia citotóxica con la intención de reducir el riesgo de padecer un episodio de NF, así como reducir su severidad y duración.¹⁶ En el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) se emplea Filgrastim como profilaxis primaria, el cual es el medicamento de elección que marcan la mayoría de las guías nacionales e internacionales.¹⁵

No obstante, en México la incidencia de NF es del 62% en los niños con tumores sólidos tratados con quimioterapia a base de cisplatino. Interesantemente, existe una asociación independiente entre la incidencia de NF y la presencia de hipomagnesemia en pacientes pediátricos mexicanos que reciben cisplatino (OR= 8.20, IC95% [1.81-37.14]).¹³ Actualmente, en el HIMFG se prueba si la suplementación con sales de magnesio contribuye a disminuir los episodios de NF.

2.4. Magnesio

Es uno de los elementos más abundantes en el organismo, ocupa el cuarto lugar entre los cationes, así como el segundo lugar a nivel intracelular. Entre el 50 y 60% del magnesio se encuentra almacenado en el hueso, mientras que el resto se encuentra en los tejidos blandos; el magnesio sérico solo representa el 1% del total.

En la sangre se encuentra como ion libre en un 55% y el resto unido a proteínas plasmáticas. El magnesio libre representa del 0.5-5% del magnesio total y es el que actúa como cofactor de la actividad enzimática.¹⁷

El riñón es el principal órgano implicado en la regulación del magnesio. Aproximadamente, entre el 70% y el 80% del magnesio plasmático se filtra en la membrana del glomérulo. Del filtrado, del 60 al 70% de la reabsorción del magnesio se realiza en la región gruesa ascendente del asa de Henle. A pesar de que los túbulos distales sólo reabsorben el 10% del magnesio filtrado, es el sitio más importante para su regulación. Existen diferentes mecanismos para la regulación del magnesio y éstos están regulados por un sensor de $\text{Ca}^{+2}/\text{Mg}^{+2}$.¹⁷

El magnesio es esencial para diversas funciones en el organismo ya que sirve de transferencia, almacenamiento para posterior utilización y regulación de energía, pero principalmente catalizando diversos sistemas enzimáticos. Por tanto, la deficiencia de este catión puede producir diversas anomalías funcionales metabólicas ocasionando un desequilibrio homeostático, así como manifestaciones clínicas.¹⁸

2.5. Propiedades farmacocinéticas del óxido de magnesio

La solubilidad del óxido de magnesio en agua es inferior al 40%.¹⁹ En consecuencia, la biodisponibilidad oral del óxido de magnesio es pobre, pero mayor que la observada con otras sales de magnesio como son el cloruro, el lactato y el aspartato.²⁰ En general, las sales de magnesio presentan una biodisponibilidad oral del 33%, el sitio de mayor absorción del magnesio es el íleon y yeyuno. La mitad

del magnesio absorbido se distribuye hacia el hueso 50% y el resto a los tejidos blandos y en la sangre.^{21,22}

Tras la administración oral de óxido de magnesio las concentraciones séricas del magnesio permanecen dentro del rango fisiológico debido al balance homeostático dado por la contra regulación realizada principalmente por la excreción renal.²³ En contraste, las concentraciones urinarias de magnesio se elevan a las dos horas posteriores a de la administración oral de óxido de magnesio y regresa a sus concentraciones basales a las 24 horas.²⁴

2.6. Hipomagnesemia inducida por cisplatino

El cisplatino es uno de los fármacos más nefrotóxicos utilizados en la práctica clínica debido a que aumenta la pérdida de electrolitos por la vía renal, en particular, se caracteriza por una severa hipomagnesemia.^{18,25}

La hipomagnesemia se define como cifras menores de magnesio de 1.7 mg/dL.²⁶ La concentración plasmática de magnesio es el principal regulador de la excreción de magnesio en el riñón. La hipomagnesemia estimula la reabsorción de magnesio en el asa gruesa de Henle que se manifiesta clínicamente con hipocalcemia, en consecuencia, es necesario mantener los niveles séricos de ambos electrolitos para evitar un agravamiento del paciente hospitalizado.²⁷ El cisplatino a cualquier dosis se ha relacionado con la aparición de hipomagnesemia, aunque el mecanismo por el cual el cisplatino la induce no está completamente dilucidado, se considera que interviene en la reabsorción renal del magnesio en el asa de Henle y en el túbulo distal, así como un descenso en la absorción intestinal del magnesio. Asimismo,

estudios demuestran que la alteración acompañada de hipocalcemia puede persistir hasta seis años posterior al término del tratamiento.^{28,29}

La deficiencia de magnesio puede dar lugar a una variedad de trastornos metabólicos y consecuencias clínicas que incluyen trastornos refractarios de los electrolitos del plasma (especialmente potasio disminuido), desórdenes mentales y la mayor toxicidad se presenta a nivel cardiovascular provocando isquemias miocárdicas y arritmias cardíacas.³⁰

Además, el magnesio es un cofactor fundamental para la función de más de 300 enzimas celulares, incluidos los que transfieren grupos fosfatos, así como para todas las reacciones que consumen ATP, en particular para todos los pasos de la replicación, transcripción del ADN y la traducción del ARNm.^{26,27} Este catión también se requiere para el metabolismo energético celular, desempeña una función importante en la estabilización de la membrana, conducción nerviosa, transporte iónico y actividad de los canales de calcio. Asimismo, tiene un papel crítico en el mantenimiento de la concentración intracelular del potasio al regular su movimiento a través de las membranas de las células miocárdicas.^{29,30}

2.7. Importancia del magnesio en el sistema inmune

El magnesio tiene un papel importante en el sistema inmunológico ya que participa como cofactor en el sistema de complemento, en la respuesta inmunitaria de los leucocitos, en especial, de los neutrófilos polimorfonucleares (PMN) que son las células encargadas de responder ante un patógeno. Además, el magnesio contribuye a reponer la energía de los procesos metabólicos de los PMN.³¹ Por lo

tanto, los pacientes que cursan con hipomagnesemia presentan un sistema inmune con un elevado estrés oxidativo que puede conducir a una respuesta inflamatoria que altera la inmunocompetencia. En consecuencia, los pacientes pueden ser propensos a presentar diferentes tipos de infecciones. Del mismo modo, la inflamación provocada por el déficit de magnesio ocasiona cambios metabólicos como disfunción endotelial, cambios aterogénicos, hipertensión, etc.^{32,33}

El sistema inmunológico depende de la biodisponibilidad del magnesio y de ciertos nutrientes para una función adecuada y esto se explica por medio de dos motivos:

- 1) El sistema inmunológico requiere de síntesis de moléculas (aminoácidos, proteínas, carbohidratos) para el desarrollo de respuesta inmune en fase aguda.
- 2) El requerimiento de los nutrientes en fenómenos de división y diferenciación celular que ocurre en la expansión clonal.

Por lo tanto, un desequilibrio nutricional tanto de magnesio como de otros cofactores puede ocasionar la aparición de ciertas patologías, alergias, enfermedades autoinmunes, así como inflamaciones crónicas.³³ De forma interesante, evidencia sugiere que la suplementación con sales de magnesio puede ayudar la prevención o recuperación de infecciones.³²

2.8. Seguridad del consumo oral de magnesio

Aún no se han identificado reacciones adversas a causa de la ingesta de magnesio de manera natural en los alimentos. No obstante, hay ciertas condiciones patológicas donde las concentraciones séricas pueden disminuir como la enfermedad de Crohn, síndrome de mala reabsorción en donde los riñones son

incapaces de limitar la excreción del magnesio y enfermedades metabólicas crónico-degenerativas como la diabetes tipo II.^{32,34} Para tratar la hipomagnesemia se han utilizado la suplementación oral con sales de magnesio.

Sin embargo, se han observado reacciones adversas a causa del exceso en el consumo de magnesio por la ingesta de suplementos que contienen sales magnesio. La reacción adversa más común por la suplementación oral de magnesio es la diarrea, por esta razón, el magnesio se utiliza terapéuticamente como laxante. Los individuos con deterioro de la función renal se encuentran en un riesgo mayor de efectos adversos de la suplementación con magnesio, y los síntomas de la toxicidad por magnesio han aparecido en personas con función renal deteriorada que consumían dosis moderadas de laxantes o antiácidos con magnesio. Niveles elevados de magnesio en el suero (hipermagnesemia) pueden resultar en una baja de la presión sanguínea (hipotensión).³³

La toxicidad del magnesio se presenta cuando la ingesta excede de los valores de (>500 mg/día).³² Algunos de los efectos tardíos de la toxicidad por magnesio, es el letargo, la confusión, los trastornos en el ritmo cardíaco y el deterioro de la función renal, los cuales se relacionan con la hipotensión severa. A medida que la hipermagnesemia progresa, puede producirse debilidad muscular, dificultad para respirar, anormalidades electrocardiográficas y en caso de una hipermagnesemia severa puede derivar en arresto cardíaco hasta ocasionar la muerte.³²⁻³⁴

La ingesta recomendada de magnesio es de 350 mg/día en adultos, mientras que, en niños, la Universidad del Estado de Oregón estableció que los niveles máximos

de ingesta tolerables (NM) es para niños de 4-8 años de 110 mg/día y niños de 9-15 años de 350 mg/día.^{32,36}

2.9. Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)

Los estudios epidemiológicos se clasifican de acuerdo con la asignación de la intervención en experimentales y observacionales. La principal característica de los estudios experimentales es que el investigador asigna a un grupo de individuos de forma aleatoria a la exposición y a otro grupo aquellos que no se exponen a la intervención (grupo control), este tipo de estudios se conocen como ECA. Los ECA son estudios que se utilizan para evaluar tanto la eficacia como la seguridad de tratamientos o intervenciones.

Asimismo, los ECA requieren dos tipos de grupos: los activos (positivos) y los pasivos (negativos). En el grupo positivo, los participantes reciben en el tratamiento para evaluar su eficacia o seguridad como es el caso, mientras para los asignados al grupo negativo se les otorga un placebo o en ciertas ocasiones ausencia de intervención. En la Figura 2, se puede observar dicha comparación junto con otras características esenciales.³⁷

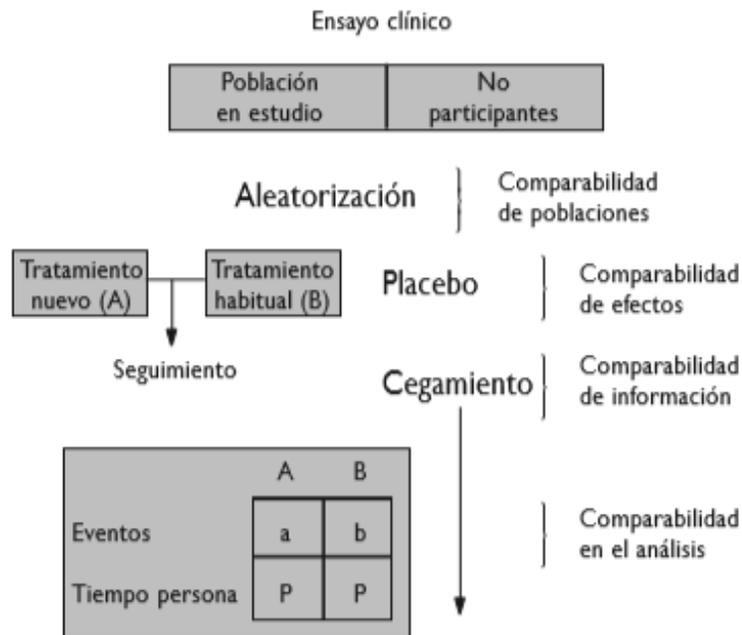


Figura 2. Características básicas de un ensayo clínico aleatorizado. Tomada Lazcano-Ponce, et al.³⁷

Los ECA se dividen en IV fases para evaluar los efectos terapéuticos del tratamiento o medicamento. En los ensayos fase II, el objetivo es evaluar tanto la eficacia como la seguridad de la intervención en una población de pacientes. Durante la evaluación de seguridad se determinan las reacciones adversas más comunes que pudiera presentar junto con las manifestaciones clínicas observadas. En el Cuadro 1, se muestran las cuatro fases en las que se dividen los ensayos clínicos.^{37, 38}

Cuadro 1. Fases de un ensayo clínico controlado aleatorizado para evaluar efectos terapéuticos de nuevos fármacos

Fase	Descripción
I	Son diseñados para establecer los efectos de un nuevo fármaco en humanos. Estos estudios son habitualmente conducidos en pequeños grupos de sujetos saludables, especialmente para determinar posibles efectos tóxicos, absorción, distribución y metabolismo.
II	Después de haber completado exitosamente la fase I, se evalúa la seguridad y eficacia en una población mayor de individuos que están relacionados con la enfermedad y condición.
III	La tercera y última fase de pre-aprobación en la evaluación de un fármaco se realiza en un grupo más grande de individuos relacionados con la enfermedad. La fase III usualmente prueba el nuevo fármaco, en comparación con la terapia estándar que normalmente se usa para el evento del estudio.
IV	Después de que un fármaco ha sido aprobado, la fase IV es conducida para comparar el fármaco en relación con otros productos existentes, explorar sus efectos en pacientes de la población general, o para cuantificar adicionalmente la presencia de otros posibles eventos adversos.

Fases de un ECA para evaluar efectos terapéuticos de nuevos fármacos. Modificada de Lazcano-Ponce, et al.³⁷

Asimismo, los ECA se deben conducir siguiendo las guías clínicas E6 (Buenas Prácticas Clínicas), E9 (Principios de Estadística para Ensayos Clínicos), E11 (Ensayos Clínicos en Poblaciones Pediátricas) y en el caso específico de ECA fase II las guías de seguridad S7A-S7B de la International Council of Harmonisation (ICH, por sus siglas en inglés).³⁹⁻⁴²

2.10. Reacciones adversas a los medicamentos

El uso racional de los medicamentos implica que el paciente reciba la medicación y las dosis adecuadas para su correspondiente necesidad clínica a cierto periodo de tiempo y en relación beneficio/riesgo, evaluando los efectos terapéuticos positivos del medicamento en relación con sus riesgos. Cuando se presenta una manifestación clínica no deseada que dé apariencia en relación con un medicamento se habla de la sospecha de reacción adversa a medicamentos (sRAM). Empero, los medicamentos pueden causar reacciones adversas (RAM) debido a su naturaleza química, biológica, su formulación, etc. Las RAM se definen como la respuesta no deseada a un medicamento en la cual la relación causal a éste es al menos razonablemente atribuible; lo que implica que las RAM constituyen solamente uno de los posibles eventos adversos (EA), donde la diferencia es que la EA puede presentarse en un paciente durante la fase de investigación clínica pero no necesariamente tiene relación causal con el mismo.^{43, 44}

En la actualidad, la detección de reacciones adversas es un reto metodológico ya que no es sencillo identificarlas de forma experimental, debido a que se requiere gran tamaño de muestra en pacientes expuestos a ciertos medicamentos, así como, en la baja frecuencia con las que suelen presentarse y así mismo sospechar que es atribuible al fármaco.⁴⁴⁻⁴⁷

2.11. Evaluación de la causalidad de las RAM

Existen diversas herramientas para la detección de RAM, cómo el algoritmo Yale, Karch, Begaud, et al., que permiten evaluar la causalidad de las RAM.⁴⁸ Sin embargo, según estudios ninguno ha resultado más eficaz que el algoritmo de

Naranjo (AN).⁴⁹ El AN es una herramienta de utilidad en la práctica clínica que se utiliza para evaluar la probabilidad de que ocurra una RAM relacionada a un tratamiento farmacológico para determinar así su causalidad. El AN se basa en una serie de preguntas ponderadas que proporcionan información al investigador sobre la asociación temporal de la administración del medicamento, ocurrencia, causas alternativas del evento, niveles del medicamento y la experiencia previa del paciente con el medicamento. El resultado del AN es una puntuación que categoriza para determinar la causalidad de la reacción adversa en definitiva (> 9), probable (5-8), posible (1-4) o improbable (0).^{49,50}

El AN es una herramienta utilizada para evaluar la seguridad de una medicación debido a su facilidad, así como su capacidad de resolución e interpretación de resultados. De igual forma, contribuye de manera significativa en centros de salud ya que permite la identificación de RAM's, así como los factores que las predisponen para prevenir y corregir errores a tiempo.

2.12. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Los criterios comunes de terminología para eventos adversos (CTCAE, por sus siglas en inglés) es un sistema de terminología creado por el Instituto Nacional de Cáncer (NCI) de los Estados Unidos, para identificar eventos adversos en pacientes oncológicos, en el cual los EA son agrupados en diferentes categorías de acuerdo con su fisiopatogenia. Este sistema fue creado para obtener resultados fiables al realizar ensayos clínicos que permiten evaluar la seguridad y facilitan la detección de los eventos y reacciones adversas. En los criterios, los EA se clasifican en 5 grados dependiendo de su magnitud de severidad (Cuadro 2).⁵¹

Cuadro 2. Definición de la severidad de las reacciones adversas de acuerdo con los CTCAE.⁵¹

Grado	Descripción
1	Leves, asintomática o síntomas leves, observaciones clínicas o diagnósticas, sin necesidad de intervención.
2	Moderas, local, mínima o intervención no invasiva indicada, limitaciones apropiadas de las actividades rutinarias.
3	Severas o con significancia médica, hospitalización o prolongación de hospitalización indicada, limitación de las actividades rutinarias.
4	Consecuencias que amenazan la vida, intervención urgente.
5	Muerte relacionada a la reacción adversa.

CTCAE por sus singlas en inglés; Criterios de Terminología Común para Reacciones Adversas

3. Planteamiento del problema

El magnesio es un cofactor esencial tanto en el sistema inmune innato como adaptativo, su deficiencia puede conllevar a la aparición de infecciones en los pacientes inmunosuprimidos, como pueden ser aquellos que reciben quimioterapia citotóxica. Recientemente, la hipomagnesemia se ha asociado a la aparición de la reacción adversa neutropenia febril en pacientes pediátricos mexicanos con tumores sólidos que reciben quimioterapia a base de cisplatino. La neutropenia febril es una reacción adversa potencialmente mortal que afecta alrededor del 60% de los niños que reciben QBC. En la actualidad, se evalúa si la suplementación oral con óxido de magnesio puede ayudar a reducir los episodios de neutropenia febril. A pesar de que la suplementación que reciben los niños no rebasa las recomendaciones diarias de magnesio, se desconoce la seguridad de la suplementación diaria oral de magnesio en niños con tumores sólidos tratados con QBC. El presente proyecto de investigación tuvo como propósito evaluar la seguridad de la suplementación oral de óxido de magnesio en pacientes pediátricos con tumores sólidos tratados con quimioterapia a base de cisplatino.

4. Hipótesis

Considerando la ausencia de reacciones adversas inducida por la ingesta de magnesio en alimentos, así como de la suplementación oral de sales de magnesio a dosis recomendadas en pacientes pediátricos, se espera que la suplementación oral de sales de magnesio no contribuya a la aparición de reacciones adversas en

niños mexicanos con tumores sólidos que reciben quimioterapia a base de cisplatino del Hospital Infantil de México.

5. Objetivos

5.1. General

- Evaluar la seguridad de la suplementación oral con óxido de magnesio en pacientes pediátricos con tumores sólidos que reciben quimioterapia a base de cisplatino.

5.2 Específicos

- Identificar las reacciones adversas secundarias a la suplementación oral con óxido de magnesio.
- Evaluar la hepatotoxicidad secundaria a la suplementación oral con óxido de magnesio.
- Evaluar la de nefrotoxicidad secundaria a la suplementación oral con óxido de magnesio.
- Evaluar el desequilibrio electrolítico secundario a la suplementación oral con óxido de magnesio.
- Evaluar la causalidad de las reacciones adversas identificadas.

6. Material y métodos

6.1 Diseño del estudio

El presente estudio evaluó la seguridad de un ensayo clínico aleatorizado, abierto en grupos en paralelo. El grupo de intervención recibió un comprimido diario que contiene 245 mg de óxido de magnesio y 5 mg de gluconato de magnesio (M250, GNC, EUA). El grupo control no recibió ninguna intervención.

6.2 Participantes

Pacientes pediátricos con tumores sólidos que recibieron un ciclo con algún esquema de quimioterapia a base de cisplatino. Los pacientes fueron atendidos en el Departamento de Onco-Hematología del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG).

6.3 Criterios de inclusión.

- Pacientes pediátricos con tumores sólidos que fueran a recibir un ciclo de quimioterapia a base de cisplatino.
- Ambos géneros.
- Mayores de 9 años.
- Firma de consentimiento informado por parte de los Padres o Tutores, así como asentimiento informado por parte del paciente.

6.4 Criterios de exclusión

- Pacientes cuyos padres no acepten a participar en el estudio.

- Pacientes que no firmen el consentimiento informado, así como el asentimiento informado
- Pacientes con tubulopatías perdedora de magnesio previa al inicio de la QBC
- Pacientes con hipomagnesemia previa al inicio de la QBC.

6.5 Criterios de eliminación.

- Pacientes cuyos padres retiren el consentimiento durante el estudio.
- Pacientes que no se apegaron a la suplementación oral de magnesio.
- Pérdida del seguimiento por defunción o por abandono del tratamiento oncológico.

6.6. Procedimiento

La identificación y reclutamiento de los pacientes para ingresar al ensayo clínico se realizó en el área de quimioterapia de corta estancia del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Los padres de los niños que cumplieron los criterios de inclusión fueron invitados a participar en el ensayo, si aceptaron se invitó a que firmaran el consentimiento informado (Anexo 1). Una vez firmado se explicó a los niños el objetivo del estudio y fueron invitados a participar mediante el asentimiento informado (Anexo 2).

Cada ciclo de QBC fue aleatorizado a dos grupos. El primero correspondió al grupo de intervención, los pacientes en este grupo ingirieron un comprimido diario, la intervención inicio un día después de ser dado de alta del ciclo de quimioterapia. A los pacientes incluidos en este grupo se les indicó que ingirieran el comprimido después del desayuno. Los pacientes asignados al grupo control no recibieron la

intervención con magnesio. El seguimiento fue realizado hasta que pasaran cualquiera de las siguientes circunstancias: 1) el paciente regresara a su siguiente ciclo de quimioterapia, 2) el paciente fuera hospitalizado por NF o 3) transcurrieran 30 días.

A ambos grupos se les explicó las posibles reacciones adversas y se les entregó una bitácora diseñada *exprofeso* para que registraran la aparición de las reacciones adversas (Anexo 3). Además, a cada paciente fue seguido semanalmente vía telefónica para monitorizar el apego a la intervención, así como para identificar la aparición de reacciones adversas. Las llamadas fueron realizadas desde el Laboratorio de Farmacología Clínica de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.

Además, se visitó diario el departamento de urgencias del hospital para identificar si alguno de los pacientes incluidos en el protocolo había sido hospitalizado por alguna reacción adversa. Las reacciones adversas de cada paciente fueron registradas en una base de datos.

La causalidad de las reacciones adversas fue evaluada utilizando el algoritmo de Naranjo. La severidad de cada reacción adversa fue determinada tanto con los criterios de la CTCAE como los criterios de la NOM-220-SSA1-2016.

Las características clínicas basales en ambos grupos que fueron registradas incluyeron: el género, diagnóstico, edad, índice de masa corporal (IMC) para establecer el estado nutricional, episodios de hipomagnesemia previos, dosis acumuladas de cisplatino, así como de doxorubicina, magnesio sérico y otros

parámetros bioquímicos como la creatinina, las enzimas alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (FA), deshidrogenasa láctica (DHL) y los electrolitos sodio, potasio, calcio y cloro.

Para determinar si la suplementación oral con óxido de magnesio induce nefrotoxicidad se midió la creatinina sérica al final del seguimiento tanto en el grupo de intervención como en el grupo control. De igual manera, se determinó la hepatotoxicidad utilizando las enzimas AST y ALT. Asimismo, los iones sodio, potasio, calcio y cloro fueron determinados para descartar un desequilibrio electrolítico. Además, las enzimas DHL y FA para medir daño tisular o hepático. Las mediciones fueron realizadas tanto en el estado basal como al final del seguimiento.

6.7. Análisis estadístico

Las características clínicas de los pacientes en ambos grupos se muestran en el estado basal. La distribución de las variables cuantitativas fue determinada utilizando la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk. Las variables cuantitativas se presentan como medianas (medida de tendencia central) y rangos intercuartílicos (medida de dispersión). Las variables categóricas se muestran como frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas fueron contrastadas entre los grupos en el estado basal utilizando la prueba de U de Mann-Whitney, mientras que las variables categóricas fueron contrastadas utilizando la prueba de X^2 .

Las reacciones adversas identificadas se muestran como frecuencias y porcentajes para cada grupo. La frecuencia de las reacciones adversas entre los grupos fue

contrastada utilizando la prueba de χ^2 . Para las RAM con una frecuencia menor a 5 el contraste fue realizado utilizando la prueba exacta de Fisher.

Para determinar si la suplementación oral con magnesio induce hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, alteraciones en parámetros hematológicos y en los electrolitos se contrastaron las medianas de los parámetros bioquímicos al final del seguimiento utilizando la prueba de U de Mann-Whitney.

La construcción de la base de datos y el análisis estadístico fue realizado con el programa SPSS versión 22 (Chicago, IL, EUA). Los valores de $p < 0.05$ fueron considerados como estadísticamente significativos.

6.8. Consideraciones éticas

El presente trabajo evalúa la seguridad del ensayo clínico “Eficacia de la Suplementación oral de Eficacia de la Suplementación Oral con Magnesio para Reducir la Neutropenia Febril en Pacientes Pediátricos con Cáncer tratados con Quimioterapia a Base de Cisplatino: Ensayo clínico aleatorizado”, el cual fue aprobado por el Comité de Investigación, Ética y Bioseguridad del Hospital Infantil de México Federico Gómez con el número de aprobación HIM 2017-89 (Anexo 4). Además, se encuentra registrado ante la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza con el número FESZ-RP/17-117-004 (Anexo 5). Asimismo, se encuentra registrado en *ClinicalTrials.gov* con el número de registro NCT03449693.

El diseño y ejecución del presente ensayo clínico se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y sigue las guías E6 (Buenas Prácticas Clínicas), E9

(Principios de Estadística para Ensayos Clínicos), E11 (Ensayos Clínicos en Poblaciones Pediátricas), S7A y S7B (Estudios farmacológicos) de la ICH.²⁸⁻³¹

Para participar en el ensayo todos los tutores firmaron una carta de consentimiento informado, mientras que los niños accedieron a participar mediante un asentimiento informado. La invitación a participar en el ensayo fue realizada de forma independiente al médico oncólogo tratante.

7. Resultados

Ciento treinta y cuatro ciclos de QBC fueron identificados, de los cuales 39 ciclos fueron excluidos por porque no cumplían los criterios de inclusión; en 35 ciclos los pacientes eran menores de 9 años, 2 presentaban hipomagnesemia previa al inicio de la QBC, uno por daño renal previo a la QBC y un paciente rechazó a participar en el ensayo (Figura 3). Un total de 40 pacientes con 95 ciclos de QBC participaron en el estudio, de los cuales 48 ciclos fueron asignados a recibir la suplementación oral con sales de magnesio y 47 ciclos fueron asignados al grupo control. Del grupo de intervención se eliminaron dos ciclos, uno por fallecimiento y otro más por falta de apego a la intervención. Mientras que del grupo control se excluyeron dos ciclos por abandono del tratamiento oncológico. Por ende, se analizaron 46 ciclos de QBC en el grupo de intervención y 45 en el grupo control.

En cuanto a las características de la población, la mayor proporción de los pacientes registrados fueron niñas (67.4%), la mediana de edad fue de 13 años. El diagnóstico más frecuente fue el osteosarcoma (62.6%), seguido de los tumores germinales (28.6%), hepatoblastomas (5.5%) y por último los ependimomas (3.3%). De acuerdo con su estado nutricional; la mayoría de los niños presentaron peso saludable (71.4%), seguido de niños que presentaron desnutrición (12.1%), obesidad (8.8%) y sobrepeso (7.7%). En el estado basal del ensayo, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos tanto para las características clínicas como para los parámetros hematológicos y bioquímicos analizados, Cuadro 3.

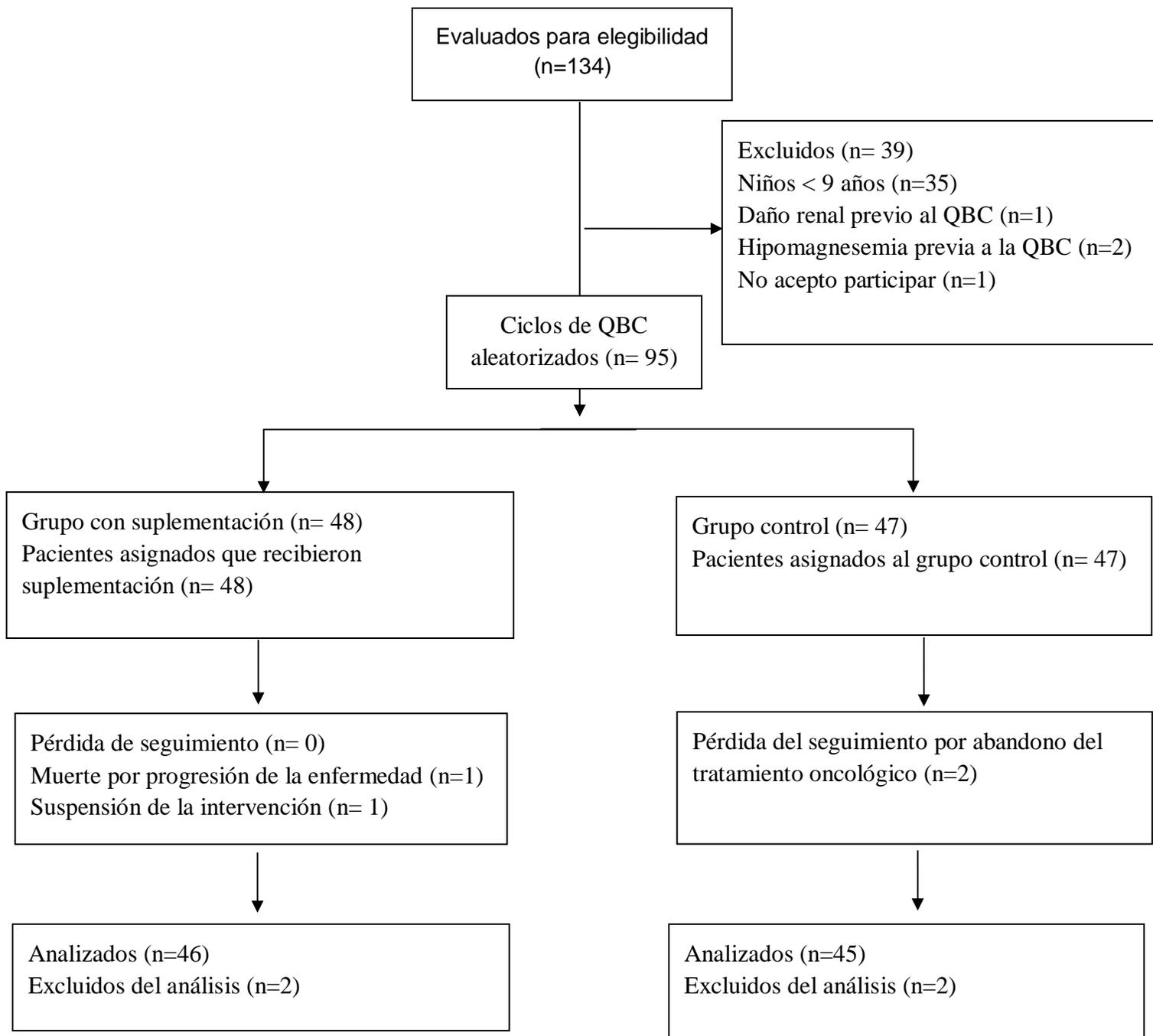


Figura 3. Diagrama de flujo CONSORT

Cuadro 3. Características clínicas basales de pacientes pediátricos con cáncer (n=91)

	Grupo de magnesio (n=46)	Grupo control (n=45)	p ^a
	n (%)		
Sexo, femenino	31 (67.4)	28 (62.2)	0.61
Diagnóstico			
Osteosarcoma	26 (56.5)	31 (68.9)	0.22
Tumor de células germinales	14 (30.4)	12 (26.7)	0.69
Hepatoblastoma	3 (6.5)	2 (4.4)	0.66 ^b
Ependimoma	3 (6.5)	0	0.24 ^b
Estado nutricional			
Bajo peso	7 (15.2)	4 (8.9)	0.35 ^b
Normopeso	30 (65.2)	35 (77.8)	0.19
Sobrepeso	3 (6.5)	4 (8.9)	0.67 ^b
Obesidad	6 (13.0)	2 (4.4)	0.15 ^b
Profilaxis con G-CSF, si	46 (100)	44 (97.8)	0.31
	Mediana (RIQ)		p ^c
Edad, años	13.5 (3.6)	12.9 (4.0)	0.75
IMC, kg/m ²	19.2 (4.0)	18.7 (5.0)	0.96
SC, m ²	1.4 (0.4)	1.4 (0.5)	0.46
Ciclos recibidos, n	3.0 (3.0)	2.0 (4.0)	0.88
Neutropenia febril previa, n	0.0 (1.0)	0.0 (1.0)	0.90
Hipomagnesemia previa, n	0.0 (1.0)	0.0 (1.0)	0.89
Dosis acumulada CDDP, mg/m ²	255.0 (186.8)	240.0 (300.0)	0.91
Dosis acumulada doxo, mg/m ²	150.0 (196.9)	225.0 (225.0)	0.92
Neutrófilos, células/mm ³	3250.0 (1880.0)	3610.0 (2080.0)	0.35
Mg sérico, mg/dL	2.0 (0.2)	2.0 (0.3)	0.93
Plaquetas	309,000.0 (124,000.0)	321,000.0 (219,000.0)	0.46
Hemoglobina	13.2 (3.5)	11.7 (1.8)	0.92
Hematocrito	39.4 (8.9)	35.3 (5.4)	0.60
Calcio	9.1 (0.5)	9.1 (0.4)	0.29
Alanina aminotransferasa	30.0 (100.3)	27.0 (12.0)	0.12
Aspartato aminotransferasa	17.0 (53.5)	23.0 (23.0)	0.14
Fosfatasa alcalina	147.5 (86.5)	106.0 (70.0)	0.70
Creatinina	0.6 (0.2)	0.6 (0.2)	0.99
Deshidrogenasa láctica	202.0 (166.8)	198.0 (243.0)	0.56
Sodio	139.0 (3.8)	138.0 (4.0)	0.71
Potasio	3.7 (0.3)	3.6 (0.9)	1.0
Cloro	103.0 (2.5)	102.0 (3.0)	0.64

^a X²; ^b Prueba exacta de Fisher; ^c U-Mann Whitney. Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal; SC, superficie corporal; CDDP, cisplatino; doxo, doxorubicina; Mg, magnesio; RIQ, rango intercuartílico

La suplementación con óxido de magnesio no mostró inducir nefrototoxicidad, hepatotoxicidad, modificaciones en los parámetros hematológicos, desequilibrio electrolítico o aumentar el daño tisular. En el caso de la enzima aspartato aminotransferasa se observó una mediana mayor en el grupo control ($p = 0.002$), Cuadro 4.

Cuadro 4. Parámetros bioquímicos al final del seguimiento

	Grupo con magnesio (n=46)	Grupo control (n=45)	
	Mediana (IQR)		p^c
Hematológicos			
Plaquetas	264,000 (236,000)	151,500 (308,150)	0.46
Hemoglobina	11.45 (2.28)	11.05 (2.38)	0.92
Hematocrito	39.1 (10.15)	35.3 (14.65)	0.39
Enzimas			
Alanina aminotransferasa	35.0 (50.50)	28.0 (20.75)	0.18
Aspartato aminotransferasa	19.0 (21.75)	25.0 (22.25)	0.002
Fosfatasa alcalina	126.0 (74.75)	138.0 (202.25)	0.35
Deshidrogenasa láctica	192.0 (90.0)	220.0 (645.50)	1.00
Renales			
Creatinina	0.62 (0.36)	0.57 (0.28)	0.90
Electrolitos			
Sodio	138.50 (3.50)	134.50 (11.25)	1.00
Potasio	3.85 (1.73)	3.65 (1.15)	0.44
Calcio	9.1 (0.68)	9.0 (1.40)	0.47
Cloro	102.0 (5.75)	103.0 (10.50)	0.66
Magnesio	2.0 (0.3)	2.0 (0.3)	0.87

^c U-Mann Whitney

En ambos grupos, se identificaron 112 reacciones adversas que fueron clasificadas en 23 tipos diferentes. Tanto en el grupo de intervención como en el grupo control la mayoría de las reacciones adversas afectaron al tracto gastrointestinal, la más

frecuente fue la náusea (43.5% vs 33.3%, $p= 0.32$), seguidas por pérdida de apetito (19.6% vs 8.9%, $p= 0.23$), vómito (10.9% vs 8.9%, $p= 1.00$) y constipación (6.5% vs 13.3%, $p= 0.32$). Además, se hallaron reacciones adversas asociadas al tracto respiratorio, sistema vascular y del sistema tegumentario (Cuadro 5).

Cuadro 5. Reacciones adversas reportadas en pacientes estudiados

	Grupo de magnesio (n = 46)	Grupo control (n = 45)	p^a
	n (%)		
Náuseas	20 (43.5)	15 (33.3)	0.32 ^b
Pérdida de apetito	9 (19.6)	4 (8.9)	0.23
Vómito	5 (10.9)	4 (8.9)	1.00
Constipación	3 (6.5)	6 (13.3)	0.32
Dolor abdominal	6 (13.0)	1 (2.2)	0.11
Diarrea	3 (6.5)	2 (4.4)	1.00
Síntomas parecidos a gripe	3 (6.5)	2 (4.4)	1.00
Taquicardia	3 (6.5)	0 (0.0)	0.24
Disfagia	2 (4.3)	1 (2.2)	1.00
Distensión abdominal	2 (4.3)	1 (2.2)	1.00
Prurito	2 (4.3)	0 (0.0)	0.50
Hinchazón	2 (4.3)	0 (0.0)	0.50
Dermatitis bullosa	2 (4.3)	0 (0.0)	0.50
Dolor de cabeza	1 (2.2)	3 (6.7)	0.36
Palidez	1 (2.2)	1 (2.2)	1.00
Visión borrosa	1 (2.2)	0 (0.0)	1.00
Ojos rojos o doloridos	1 (2.2)	0 (0.0)	1.00
Ictericia	1 (2.2)	0 (0.0)	1.00
Fatiga	1 (2.2)	1 (2.2)	1.00
Sarpullido	1 (2.2)	0 (0.0)	1.00
Disuria	0 (0)	1 (2.2)	0.50
Confusión	0 (0)	1 (2.2)	0.50
Mareos	0 (0)	1 (2.2)	0.50

^a Prueba exacta de Fisher; ^b X^2

Todas las RA identificadas fueron clasificadas de acuerdo con los criterios de la NOM-220-SSA1-2016 como no graves y de severidad leve. Siguiendo los criterios CTCAE todas las reacciones fueron clasificadas como grado 1.

Cuadro 6. Evaluación de la causalidad de las reacciones adversas (n= 112)

Reacción adversa	Improbable n (%)	Posible n (%)
Náuseas	7 (20.0)	28 (80.0)
Pérdida de apetito	4 (30.8)	9 (69.2)
Vómito	4 (44.4)	5 (55.6)
Constipación	5 (55.6)	4 (44.4)
Dolor abdominal	0 (0)	7 (100)
Diarrea	1 (20.0)	4 (80.0)
Síntomas parecidos a gripe	0 (0)	5 (100)
Taquicardia	0 (0)	3 (100)
Disfagia	1 (33.3)	2 (66.7)
Distensión abdominal	0 (0)	3 (100)
Prurito	0 (0)	2 (100)
Hinchazón	0 (0)	2 (100)
Dermatitis bullosa	0 (0)	2 (100)
Dolor de cabeza	1 (25.0)	3 (75.0)
Palidez	0 (0)	2 (100)
Visión borrosa	0 (0)	1 (100)
Ojos rojos o doloridos	0 (0)	1 (100)
Ictericia	0 (0)	1 (100)
Fatiga	0 (0)	1 (100)
Sarpullido	0 (0)	1 (100)
Disuria	1 (100)	0 (0)
Confusión	1 (100)	0 (0)
Mareo	1 (100)	0 (0)
Total	26 (23.2)	86 (76.8)

En base con la puntuación obtenida con el algoritmo de Naranjo, la causalidad de las RA fue asignada en la mayoría de las reacciones adversas como posible (76.8%), mientras que el 23.2% fueron de causalidad improbable, Cuadro 6.

8. Discusión

El propósito del presente proyecto fue evaluar la seguridad de la suplementación oral de magnesio en pacientes pediátricos con cáncer, debido a que existe poca evidencia sobre la seguridad de la suplementación con Mg a dosis recomendadas en esta población. Los resultados del presente ensayo clínico aleatorizado sugieren que la suplementación oral con sales de Mg en niños con tumores sólidos tratados con quimioterapia a base de cisplatino es segura.

La creatinina sérica se utiliza en la actualidad como un marcador renal en la práctica clínica.⁵² Los resultados del presente ensayo muestran que los valores de creatinina al final del seguimiento no fueron diferentes en ambos grupos. De la misma forma, Yoshitaka Saito et al., demostraron en un estudio retrospectivo con 58 pacientes con cáncer de cabeza y cuello que no hubo diferencias significativas en los niveles séricos de creatinina antes y después de administrar suplementación intravenosa con sulfato de magnesio.⁵³ De forma similar, Willox et al., en un ECA con pacientes con tumores testiculares, encontraron que los niveles séricos de creatinina no presentaron cambios después de la suplementación oral con magnesio.⁵⁴

Por otra parte, los niveles séricos de la enzima AST fueron estadísticamente superiores en el grupo control. El aumento de los niveles de AST se ha descrito como un factor pronóstico de metástasis en pacientes adultos con tumores testiculares malignos.⁵⁵ En este estudio, los tumores germinales, que incluyen a los testiculares, fueron el segundo tipo de tumor de mayor inclusión; una hipótesis que surge de esta evidencia es determinar si el aumento de la AST en el grupo control

estaría asociado con la aparición de metástasis de estos niños con tumores de testículo.

Los pacientes con cáncer corren el riesgo de desarrollar una variedad de trastornos de líquidos y electrolitos causados por el proceso de la enfermedad o por complicaciones de la terapia.⁵⁶ No obstante, la suplementación oral con óxido de magnesio no mostró alterar los niveles séricos de los electrolitos de sodio, potasio, cloro, calcio y magnesio.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia fueron las del tracto gastrointestinal. En este estudio predominaron las náuseas, vómitos y pérdida de apetito. De forma similar, Martin M. et al., realizaron un ECA con pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con QBC, observaron que 2 pacientes de los 9 incluidos en el grupo con suplementación oral con magnesio presentaron síntomas gastrointestinales de náuseas y vómito.⁵⁷ No obstante, los síntomas desaparecieron después de consumir alimentos. También, Zarif Yeganeh et al., en un ensayo clínico aleatorizado observaron que sólo cuatro pacientes de 62 presentaron al inicio de la suplementación oral con magnesio náuseas de severidad moderada. Aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos.⁵⁸

Nuestros resultados muestran que la suplementación oral con Mg no contribuye a la aparición de las reacciones adversas de dolor de cabeza y diarrea. De forma similar, en un ECA que incluyó mujeres menopáusicas con cáncer de mama que fueron suplementadas con óxido de magnesio observaron que no había diferencias en el dolor de cabeza y la aparición de diarrea tras recibir la suplementación con

magnesio.⁵⁹ Asimismo, en pacientes con trasplante renal que recibieron suplementación durante 60 días con óxido de magnesio a una dosis oral diaria de 450 mg no mostraron diferencias en cuanto a la presencia de diarrea en comparación con el grupo que no recibió la suplementación.⁶⁰ En contraste, Park et al, describieron una frecuencia baja de diarrea y constipación en mujeres menopáusicas sobrevivientes al cáncer de mama que recibieron suplementación oral con óxido de magnesio a dosis 800 y 1200 mg.⁶¹

En dos casos clínicos con mujeres en labor de parto que recibieron sulfato de magnesio intravenoso se observó que minutos después de la administración se presentó prurito y urticaria. Posteriormente, al retirarse el sulfato de magnesio los síntomas desaparecieron.⁶² De la misma forma, en este ensayo con la suplementación oral de óxido de Mg se presentó un caso donde una paciente presentó dermatitis bullosa y al retirarse el magnesio los síntomas desaparecieron. Las reacciones de origen dermatológico, como hinchazón, prurito y sarpullido son atribuibles a reacciones alérgicas y otras como la dermatitis bullosa a una hipomagnesemia severa, a su vez en la literatura se ha descrito que la deficiencia de magnesio conlleva a una elevación de las inmunoglobulinas E, incremento de eosinófilos y mastocitos. El magnesio, induce la degranulación de los mastocitos y liberación de histamina, la cual se manifiesta con erupciones cutáneas.^{63,64}

Las RAM identificadas en este ensayo no mostraron ser diferentes entre ambos grupos, este hecho sugiere que las RAM observadas pueden ser causadas por la quimioterapia. Las RAM asociadas al tracto gastrointestinal fueron las más comunes, una posible explicación es que el cisplatino es un fármaco nefrotóxico que

induce la pérdida excesiva de iones, como el magnesio, que conduce a una hipomagnesemia que conlleva a la aparición de náuseas, vómitos, constipación, diarrea. Así como, la aparición de las reacciones de origen dérmico.

El presente ensayo por su naturaleza metodológica presenta limitaciones de diseño como son la falta de comparación contra placebo, así como la falta de enmascaramiento de la maniobra.

9. Conclusión

La suplementación oral diaria con óxido de magnesio a una dosis de 250 mg es segura en pacientes pediátricos con tumores sólidos mayores de 9 años que reciben quimioterapia a base de cisplatino.

10. Perspectivas

- Evaluar la seguridad de la suplementación oral del óxido de magnesio en niños con tumores sólidos menores de 9 años tratados con quimioterapia a base de cisplatino.
- Evaluar la seguridad de la suplementación oral del óxido de magnesio contra placebo.
- Replicar el ensayo clínico en poblaciones pediátricas con otro tipo de neoplasias.

11. Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. OMS [citado en septiembre 2018]; Disponible en: <http://www.who.int/cancer/es/>.
2. Ávila-Montiel Diana, Ortega-Martin Valeria, Ruiz-Cano Jenifer, Dorantes-Acosta Elisa, Klunder-Klunder Miguel, Muñoz-Hernández Onofre et al. Análisis de la alimentación de los cuidadores de pacientes pediátricos con cáncer en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2013; 70(2):159-65.
3. Fajardo-Gutiérrez A, González-Miranda G, Pachuca-Vázquez A, Allende-López A, Fajardo-Yamamoto LM, Rendón-Macías ME. Cancer incidence and mortality in children in the Mexican Social Security Institute (1996-2013). *Salud Publica Mex* 2016; 58:162-170.
4. Secretaría de Salud. Cáncer en la Infancia y la Adolescencia 2013-2018 [Internet]. *Programa Sect Salud* 1-66, 2014. Disponible en: http://www.censia.salud.gov.mx/contenidos/descargas/transparencia/especiales/PAE_Cancer.pdf
5. Instituto Nacional del Cáncer. NIH [citado en septiembre 2018]; Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/infantil>.
6. Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol*. 2014; 740:364-78.
7. News Medical Life Science. [citado en abril 2018]; Disponible en: <https://www.news-medical.net/news/20101006/42/Spanish.aspx>.
8. Guías Clínicas de Hospital Infantil de México Federico Gómez. [citado en septiembre 2018]; Disponible en: <http://himfg.com.mx/descargas/documentos/planeacion/guiasclinicasHIM/Osteosarcoma.pdf>.
9. Oncohealth Institute. [citado en septiembre 2018]; Disponible en: <http://www.oncohealth.eu/es/area-paciente/cancer/informacion-soporte-paciente/informacion-general/tratamiento/quimioterapia/listado-farmacos/cisplatino>
10. Eljack ND, Ho-Yu M, Drucker J, Shen C, Hambley TW, New EJ, et al. Mechanisms of cell uptake and toxicity of the anticancer drug cisplatin. *Metallomics*. 2014; 6(11):1-17.

11. Pérez-Matera. Neutropenia febril en pediatría. 2012. [citado en septiembre 2018]; Disponible en: https://scp.com.co/precop-old/precop_files/ano12/TERCERO/neutropenia_febril.pdf.
12. Rivas-Llamas R, Best-Aguilera C, Fernández-Figueroa YM, Ocejo-Rodríguez A, Batista-Guizar B, Vidal-González VM, et al. Consenso mexicano para el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con neutropenia febril. *Rev Hematol Mex*. 2014; 15(Supl. 2):S207-S268.
13. 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; 38(3):191-6.
14. Nishikawa M, Miyake H, Fujisawa M. Identification of risk factors predicting febrile neutropenia in patients with metastatic germ cell tumors receiving cisplatin-based combination chemotherapy. *Int J Urol*. 2017; 24(6):449-53.
15. Cooper KL, Madan J, Whyte S, Stevenson MD, Akehurst RL. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2011; 11:404.
16. Dale DC, Crawford J, Klippel Z, Reiner M, Osslund T, et al. A systematic literature review of the efficacy, effectiveness, and safety of filgrastim. *Support Care Cancer*. 2018; 26(1):7-20.
17. Todd-Stanford & Davidsohn. *El laboratorio en el diagnóstico clínico*. España: Marbán; 2007 pp. 197,203.
18. Zarif Yeganeh M, Vakili M, Shahriari-Ahmadi A, Nojomi M. Effect of Oral Magnesium Oxide Supplementation on Cisplatin-Induced Hypomagnesemia in Cancer Patients: A Randomized Controlled Trial. *Iran J Public Health*. 2016; 45(1): 54-62.
19. Lindberg JS1, Zobitz MM, Poindexter JR, Pak CY. Magnesium bioavailability from magnesium citrate and magnesium oxide. *J Am Coll Nutr*. 1990 Feb;9(1):48-55.
20. Firoz M, Graber M. Bioavailability of US commercial magnesium preparations. *Magnes Res*. 2001 Dec;14(4):257-62.
21. Gilman AG, Rall TW, Nies AS, et al Gilman AG, Rall TW, Nies AS, et al (Eds): Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th. *Pergamon Press*, New York, NY, 1990.

22. Rude RK: Physiology of magnesium metabolism and the important role of magnesium in potassium deficiency. *Am J Cardiol.* 1989; 63:31G-34G.
23. Siener R1, Jahnen A, Hesse A. Bioavailability of magnesium from different pharmaceutical formulations. *Urol Res.* 2011;39(2):123-7.
24. Brilli E, Khadge S, Fabiano A, Zambito Y, Williams T, Tarantino G. Magnesium bioavailability after administration of sucrosomial® magnesium: results of an ex-vivo study and a comparative, double-blinded, cross-over study in healthy subjects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(6):1843–51.
25. Buckley JE, Clark VL, Meyer TJ, Pearlman NW. Hypomagnesemia after cisplatin combination chemotherapy. *Arch Intern Med.* 1984; 144(12):2347-48.
26. Pérez González E, Santos Rodríguez F, Coto García E. Homeostasis del magnesio: Etiopatogenia, clínica y tratamiento de la hipomagnesemia. A propósito de un caso. *Nefrología (Madr.)* 2009; 29(6):518-24.
27. Rondón-Berrios H. Hipomagnesemia. *An Fac Med Lima.* 2006; 67(1):38-48.
28. Kelepouris E, Agus ZS. Hypomagnesemia: renal magnesium handling. *Semin Nephrol.* 1998; 18(1):58-73.
29. Mavichak V, Wong NL, Quamme GA, Magil AB, Sutton RA, Dirks JH. Studies on the pathogenesis of cisplatin-induced hypomagnesemia in rats. *Kidney Int.* 1985; 28(6):914–21.
30. Bosch-Barrera J, Urdíroz J, Centeno C. Alucinaciones visuales y dolor inusual en relación con hipomagnesemia en un paciente con cáncer avanzado. *An Sist Sanit Navar.* 2010; 33(3):319-22.
31. Galland L. Magnesium and immune function: an overview. *Magnesium.* 1988;7(5-6):290-9.
32. *Linus Pauling Institute, Oregon State University.* Centro de Información de micronutrientes. Magnesio. 2018 [citado en septiembre 2018]; Disponible en: <https://lpi.oregonstate.edu/es/mic/minerales/magnesio#seguridad>.
33. Coral Calvo S., Gómez Candela C., et. *Nutrición, salud y alimentos funcionales* [Internet]: Madrid; 2012 [revisado 2012; citado 2019 abril]; Disponible en: https://books.google.com.mx/books?id=hfQMXBliydgC&hl=es&source=gbs_navlinks_s
34. Baca-Ibáñez SY, Ríos-Paico PE, Rojas-Naccha JC. Importancia del magnesio en la dieta humana. *Agroind Sci.* 2015; 5(2):177-89.

35. *Seguridad alimentaria, CONSAL*. La UE establece nueva ingesta recomendada de magnesio. 2015 [citado en abril 2019]; Disponible en: <http://www.consal.es/la-ue-establece-nueva-ingesta-recomendada-de-magnesio-y-fosforo/>.
36. Sarafidis PA, Georgianos PI, Lasaridis AN. Diuretics in clinical practice. Part II: electrolyte and acid-base disorders complicating diuretic therapy. *Expert Opin Drug Saf.* 2010; 9(2):259-73.
37. Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Gutiérrez Castellón P. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *Salud publica Mex.* 2004; 46(6):559-63.
38. Pita Fernández, S. Tipos de estudios clínicos- epidemiológicos. Madrid 2001, p. 1-9 [en línea]. [Citado en Feb. 2019]; Disponible en: https://www.fisterra.com/mbe/investiga/6tipos_estudios/6tipos_estudios2.pdf
39. International Council of Harmonisation (ICH). Safety guidelines S7A-S7B Pharmacology Studies (internet). 2001 [citado en Feb. 2019]; Disponible en: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S7A/Step4/S7A_Guideline.pdf.
40. The International Council for Harmonisation. Statistical Principles For Clinical Trials E9. 1998 [citado en Feb. 2019]; Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf.
41. The International Council for Harmonisation. Guideline For Good Clinical Practice E6 (R1). 1996 [citado en Feb. 2019]; Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf.
42. The International Council for Harmonisation. Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population. 2000 [citado Feb. 2019]; Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11_Guideline.pdf.
43. Uchegbu IF, Florence AT. Adverse Drug Events Related to Dosage Forms and Delivery Systems. *Drug Safety.* 1996; 14(1):39-67.
44. Rodríguez Bentacourt JL, García-Vigil JL, Giral-Barnés C, Hernández Santillan D, Jasso-Gutierrez L. Farmacovigilancia II. Las reacciones adversas y el Programa Nacional de Monitoreo de los Medicamentos. *Rev Med IMSS.* 2004; 42(5):419-23.

45. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia. Dof (internet). 2017 [Citado febrero 2019]; Disponible en: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017.
46. Secretaría de Salud. Guía de farmacovigilancia para la notificación de EA, SRAM, RAM o cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos. Gob (internet). 2018 [citado Feb. 2019]; Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/293842/03_NOM-220_Gu_aSRAMVerFin_2018-01-25.pdf.
47. Bermúdez Camps IB, Real Bestard N, Acosta Torres JR, Rodríguez Fernández A. Farmacovigilancia intensiva en pacientes adultos y pediátricos. *Rev Cubana Farm.* 1999; 33(2):111-15
48. Belhekar MN, Taur SR, Munshi RP. A study of agreement between the Naranjo algorithm and WHO-UMC criteria for causality assessment of adverse drug reactions. *Indian J Pharmacol.* 2014; 46(1):117-20.
49. Agbabiaka TB, Savovic J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2008; 31(1):21-37
50. Mascolo A, Scavone C, Sessa M, di Mauro G, Cimmaruta D, Orlando V, et al. Can causality assessment fulfill the new European definition of adverse drug reaction? A review of methods used in spontaneous reporting. *Pharmacol Res.* 2017; 123:122-129.
51. National Institutes of Health. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 NIH (internet). 2017 [citado en Feb. 2019]; Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
52. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem.* 1992; 38(10):1933–53.
53. Saito Y, Kobayashi M, Yamada T, Kasashi K, Honma R, Takeuchi S, et al. Premedication with intravenous magnesium has a protective effect against cisplatin-induced nephrotoxicity. *Support Care Cancer.* 2017;25(2):481–7.
54. Willox JC, McAllister EJ, Sangster G, Kaye SB. Effects of magnesium supplementation in testicular cancer patients receiving cis-platin: A randomised trial. *Br J Cancer.* 1986;54(1):19–23.

55. Gorgel SN, Akin Y, Koc EM, Kose O, Ozcan S, Yilmaz Y. Impact of increased aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase (De Ritis) ratio in prognosis of testicular cancer. *Investig Clin Urol.* 2019;60(3):169–75.
56. Kapoor M, Chan GZ. Fluid and electrolyte abnormalities. *Crit Care Clin.* 2001;17(3):503–29.
57. Martin M, Diaz-Rubio E, Casado A, López Vega JM, Sastre J, Almenarez J. Intravenous and Oral Magnesium Supplementations in the Prophylaxis of Cisplatin-Induced Hypomagnesemia. *Am J Clin Oncol.* 1992;15(4):348–51.
58. Zarif Yeganeh M, Vakili M, Shahriari-Ahmadi A, Nojomi M. Effect of Oral Magnesium Oxide Supplementation on Cisplatin-Induced Hypomagnesemia in Cancer Patients: A Randomized Controlled Trial. *Iran J Public Health.* 2016;45(1):54–62.
59. Park H, Parker GL, Boardman CH, Morris MM, Smith TJ. A pilot phase II trial of magnesium supplements to reduce menopausal hot flashes in breast cancer patients. *Support Care Cancer.* 2011;19(6):859–63.
60. Van Laecke S1, Nagler EV, Taes Y, Van Biesen W, Peeters P, Vanholder R. The effect of magnesium supplements on early post-transplantation glucose metabolism: a randomized controlled trial. *Transpl Int.* 2014 Sep;27(9):895-902.
61. Park H, Qin R, Smith TJ, Atherton PJ, Barton DL, Sturtz K, et al. North Central Cancer Treatment Group N10C2 (Alliance): a double-blind placebo-controlled study of magnesium supplements to reduce menopausal hot flashes. *Menopause.* 2015;22(6):627–32.
62. Thorp JM, Katz VL, Campbell D, Cefalo RC. Hypersensitivity to magnesium sulfate. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(4):889–90.
63. Epidermólisis ampollosa | Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) – an NCATS Program [Internet]. [citado en Junio 2019]. Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/12000/epidermolisis-ampollosa/cases/45990>
64. Blach J, Nowacki W, Mazur A. [Magnesium in skin allergy]. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2007;61:548-54.

Anexo 1



Carta de Consentimiento Informado



“Eficacia de la Suplementación Oral con Magnesio para Reducir la Neutropenia Febril en Pacientes Pediátricos con Cáncer tratados con Quimioterapia a Base de Cisplatino: Ensayo clínico aleatorizado”

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 medicamento llamado cisplatino. En un estudio previo que realizamos observamos que los niños con neutropenia febril también presentaban la disminución en la sangre de un elemento llamado magnesio, que es necesario para que nuestro sistema de defensa funcione adecuadamente.

El propósito del estudio es conocer si dar un suplemento de magnesio a los niños que reciben quimioterapia les ayuda a disminuir los episodios de neutropenia febril. Debido a que su hijo/a recibirá quimioterapia con cisplatino 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, utilizaremos un programa de computadora para saber a qué grupo se asignará su hijo/a. Si es asignado al grupo 1, su niño/a recibirá las indicaciones y tratamientos que habitualmente reciben por parte de los médicos oncólogos, además se le pedirá a su hijo/a tomar una tableta diaria de óxido de magnesio diaria una vez que haya sido dado de alta después de recibir su quimioterapia. Si es asignado al grupo 2, no será necesario que tome el suplemento de magnesio. A los dos grupos se les pedirá que registren en hoja que les proporcionaremos algunos síntomas.

Además, será necesario la toma de muestras de sangre para medir si la suplementación con magnesio está funcionando o no. Al mismo tiempo tomaremos una muestra de sangre para extraer ADN que es una molécula que contiene la información necesaria para que un ser humano realice sus funciones. Las variaciones en el ADN son las responsables de que todos los seres humanos seamos diferentes. La intención de extraer ADN es continuar estudiando porque aparece la neutropenia febril.

También tomaremos información acerca del tratamiento de su hijo/a para el cáncer del expediente clínico. Los pacientes que presenten la neutropenia febril serán atendidos de acuerdo con los procedimientos institucionales.

3. Posibles riesgos y molestias.

La toma de la muestra genera molestia en la zona de la punción. A las dosis utilizadas en este estudio, la suplementación con magnesio puede generar algunas molestias como diarrea, constipación y algunas otras que les pediremos que registren en una bitácora que les daremos.

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 protocolo de investigación. Su participación contribuirá a conocer si la suplementación con magnesio ayuda a disminuir la aparición de neutropenia febril.

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. 044 55 54 18 87 12.

phalomi@hotmail.com

Dr. Osvaldo Daniel Castelán Martínez

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM.

Teléfono: 044 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 de suplementación de magnesio.

Sí autorizo la participación de mi hijo/a en el estudio de suplementación de magnesio y donar una muestra de sangre para realizar un banco de ADN para estudiar la neutropenia febril.

Nombre del Padre o tutor

Firma del Padre o tutor

Fecha

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado

Firma del encargado de obtener el CI

Fecha

Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre y dirección del Testigo 1

Parentesco con participante

Firma del Testigo

Fecha

Nombre y dirección del Testigo 2

Parentesco con participante

Anexo 2



Asentimiento Informado

Para participar en un estudio de investigación médica.

(Niños de 7 a 16 años)



“Eficacia de la Suplementación Oral con Magnesio para Reducir la Neutropenia Febril en Pacientes Pediátricos con Cáncer tratados con Quimioterapia a Base de Cisplatino: Ensayo clínico aleatorizado”

Investigador principal: Miguel Ángel Palomo Collí

Nombre del paciente:

Mi trabajo consiste en investigar si la suplementación con magnesio reduce los episodios de neutropenia febril, que es un efecto secundario de la quimioterapia.

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, puedes pedirme que pare en cualquier momento y me tomaré tiempo para explicártelo.

Objetivo: ¿Por qué está haciendo esta investigación?

Queremos saber si dar un suplemento de magnesio reduce los episodios de fiebre y glóbulos blancos bajos en los niños que reciben tratamiento con cisplatino.

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

Debido a que recibirás tratamiento con el medicamento cisplatino.

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 una tableta del suplemento de magnesio al día, la toma la realizaras en tu casa. Además, tomaremos una muestra de sangre antes de que tomes el suplemento y otra cuando te hospitalices de nuevo.

Riesgos: ¿Es esto malo o peligroso para mí?

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

El suplemento con magnesio puede causarte algunas molestias como diarrea o estreñimiento.

Beneficios: ¿Hay algo bueno que vaya a ocurrirme?

No recibirás beneficios directos por la participación en el estudio. Los resultados ayudan a comprender si la suplementación con magnesio ayuda a prevenir la fiebre y glóbulos blancos bajos en niños que reciben tratamiento con cisplatino.

Confidencialidad: ¿Van a saber todos acerca de esto?

Sólo los investigadores 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 “sí” 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 conocer si tomar una tableta de magnesio ayuda a prevenir la fiebre y glóbulos blancos bajos en niños que reciben quimioterapia con cisplatino.

“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 201_____

Firma del Testigo

Fecha

Anexo 3



HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA



Bitácora diaria de síntomas

Folio _____ Entrega de la bitácora _____

Síntomas	Fecha inicio	de	Fecha termino	de
Estreñimiento				
Diarrea				
Gases o distensión abdominal				
Mareo				
Nerviosismo				
Cólico abdominal				
Ampollas				
Sarpullido				
Comezón				
Urticaria				
Hinchazón de los ojos, la cara, los labios, la lengua, la garganta, los brazos, las manos, los pies, los tobillos o las pantorrillas				
Dificultad para respirar o tragar				
Indigestión				
Cansancio excesivo				
Dolor en la parte superior derecha del abdomen				
Náuseas				

Pérdida del apetito		
Coloración amarillenta en la piel o los ojos		
Síntomas parecidos a los de la gripe		
Palidez		
Latidos del corazón rápidos		
Pérdida de peso		
Dolor de espalda		
dificultad o dolor al orinar		
Visión borrosa, cambios en el color de la visión u otros problemas de la visión		
Ojos enrojecidos o doloridos		
Rigidez en el cuello		
Dolor de cabeza		
Confusión		
Otros		

Recibió: _____

Anexo 4

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO-FEDERICO GÓMEZ
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL

"Año del Centenario de la Promulgación de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos"

Ciudad de México, a 12 de septiembre de 2017 DG/1000/ **672** /2017

Dr. Miguel Ángel Palomo Colli
Departamento de Hemato-Oncología
Presente

Informo a usted, que los Comités de Investigación, Ética y Bioseguridad, después de haber revisado su protocolo **HIM 2017-085** "Eficacia de la Suplementación Oral con Magnesio para Reducir la Neutropenia Febril en Pacientes Pediátricos con Cáncer tratados con Quimioterapia a Base de Cisplatino: Ensayo clínico aleatorizado", han emitido el dictamen de:

APROBADO

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

Atentamente


Dr. José Alberto García Afanda
Director General

Con copia:
Lic. Martha Reynoso Robles: Jefa del Departamento de Control y Gestión a protocolos de Investigación.

JAGA/JGE/JGD/ash



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD AFILIADO A LA UNAM
DR. MÁRQUEZ 162, COL. DOCTORES, DEL CUAHUTÉMOC, C.P. 06720 MÉXICO D.F.
CONSEJADOR: 5228-9917 EXT. 4315 y 4100
www.inmfg.edu.mx

Anexo 5



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACION
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN



OFICIO No.: FESZ/DEPI/CI/121/17

ASUNTO: REGISTRO DE PROYECTO

DR. OSVALDO DANIEL CASTELÁN MARTÍNEZ
RESPONSABLE DE PROYECTO
P R E S E N T E

Por este conducto le informo que el Proyecto de Investigación "*Eficacia de la suplementación oral de magnesio para reducir la neutropenia febril en pacientes pediátricos con cáncer tratados con quimioterapia a base de cisplatino: Ensayo clínico aleatorio*" con número FESZ-RP/17-117-004, ha sido registrado en esta División.

Vigencia de registro del Proyecto de Investigación: (PAPIIT AI-207417) 2017 - 2018.

Una política de la Dependencia en el rubro de investigación, es propiciar el registro de proyectos de investigación en desarrollo en nuestra Facultad, por lo que la validación y ratificación de registro del proyecto requiere que usted envíe al término de la vigencia del proyecto, la productividad académica derivada de éste. Considere que para mantener el registro del proyecto en esta Coordinación, habrá de entregar un informe anual de los productos obtenidos durante el desarrollo del proyecto de investigación mencionado.

Sin otro particular, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Ciudad de México, a 16 de marzo de 2017.

Q.F.B. JORGE LUIS GUEVARA DELOYA
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN

ESD/LGD/nw*

Campus I: Av. Guadalupe No. 66, Col. Ejército de Oriente, Iztapalapa C.P. 09320, México D.F.
Campus II: Batalla 5 de mayo s/n esquina Fuerza de Loreto, Col. Ejército de Oriente, Iztapalapa C.P. 09320, México D.F.
Campus III: Ex Fábrica de San Manuel s/n, Col. San Manuel entre Corregidora y Camino a Zautla,
San Miguel Coahuila, Santa Cruz Tlaxcala.

