



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

CARRERA DE QUÍMICO FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

Asociación de los niveles de calcidiol con complicaciones derivadas de la neutropenia febril en pacientes pediátricos con cáncer tratados con quimioterapia a base de antraciclinas

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P E S E N T A:

PAOLA EDITH DE JESÚS GARCÍA GARCÍA

DIRECTOR: DR. OSVALDO DANIEL CASTELÁN MARTÍNEZ

ASESOR: DR. MIGUEL ÁNGEL PALOMO COLLI

ASESOR: DR. GUSTAVO VIDAL ROMERO



CIUDAD DE MÉXICO, 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.

Agradecimientos

Al Dr. Osvaldo Daniel Castelán Martínez por la oportunidad y confianza que me dio para poder desarrollar el proyecto que hoy día se presenta como mi tesis de titulación, le agradezco el tiempo, la paciencia y los conocimientos que me han convertido en una estudiante con más capacidades y visión para cumplir mis metas académicas y en un futuro, esas mismas herramientas me sirvan para desarrollarme en el ámbito profesional. Agradezco la pasión con la que ama y muestra su trabajo como investigador, con ello, me ha cambiado la perspectiva de las cosas y ver más allá de lo evidente.

Al Dr. Miguel Ángel Palomo Colli le agradezco la entrada al Hospital Pediátrico de México Federico Gómez, así como su guía durante mi estancia en hospital, asesorarme con cada duda y aportarme conocimientos médicos. Agradezco mucho su apoyo con cada muestra conseguida.

A la M. en C. Karla Silva por su paciencia para mostrarme todo lo que se debía hacer dentro del hospital, la lectura de los expedientes, pedir los consentimientos informados, la forma de pedir las muestras y la guía por las instalaciones.

A la UNAM, la FES Zaragoza, la UMIEZ por permitirme realizar el proyecto experimental requerido para la tesis. Sobre todo, brindarme la oportunidad de desarrollarme en el área de investigación.

Finalmente, agradezco a la Dirección General de Asuntos del Personal Académico a través del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) con clave del proyecto IN217321 por el apoyo financiero recibido para la realización del proyecto de investigación y por la beca de titulación de licenciatura recibida.

Dedicatoria

La realización de este trabajo de investigación tiene un poco de mi vida y de mi alma. Esto no hubiera sido posible sin el apoyo y amor incondicional en cada etapa académica de parte de mi familia: mi madre, mi padre, mi hermano y mi abuela; agradezco de forma infinita su paciencia y tiempo invertidos en mí para poder llegar hasta donde estoy y poder seguir mis sueños.

También quiero dedicar este esfuerzo a mis mascotas, en especial a mi perrita Abby que me acompañó durante noches en vela dándome ánimos con sus gestos de cariño.

Por último, quiero agradecer a todos mis amigos y a las personas con las que he llegado a compartir mis sentimientos, así como a los profesores que me han enseñado, acompañado y guiado durante toda mi vida y durante el proceso de titulación. He aprendido mucho de todos ustedes y gracias a ustedes soy quien soy hoy en día. A todos ustedes, les agradezco con mi corazón y les dedico este trabajo.

Prometo, por los pacientes pediátricos involucrados en este trabajo y por mi experiencia en un hospital pediátrico oncológico, siempre aplicar mis conocimientos en búsqueda del progreso, innovación y de contribución en el campo de la salud.

ÍNDICE

1. Introducción.....	1
2. Marco teórico	3
2.1 Cáncer pediátrico	3
2.2 Quimioterapia a base de antraciclinas	4
2.3 Toxicidad de la quimioterapia a base de antraciclinas	5
2.4 Neutropenia febril.....	6
2.5 Complicaciones de la neutropenia febril	8
2.6 Clasificación de riesgo para pacientes con neutropenia febril	9
2.7 Vitamina D	10
2.7.1 Vitamina D en el sistema inmune	11
2.7.2 Epidemiología de la deficiencia de vitamina D	14
3. Planteamiento del problema y pregunta de investigación	16
4. Hipótesis.....	17
5. Objetivo	17
5.1 General	17
5.2 Específicos	17
6. Material y métodos	18
6.1 Diseño del estudio y universo	18
6.1.1 Criterios de inclusión.....	18
6.1.2 Criterios de exclusión.....	18
6.1.3 Criterios de eliminación	19
6.2 Variables	19
6.3 Técnicas o instrumentos	21
6.3.1 ELISA competitivo	21
6.4 Procedimiento	23
6.5 Análisis estadístico	24
6.6 Consideraciones éticas	26
7. Resultados	27
9. Discusión.....	35
10. Conclusión.....	38
11. Referencias	39

1. Introducción

En México, el cáncer en la etapa pediátrica es la primera causa en mortalidad por enfermedad y se encuentra sólo por debajo de las muertes accidentales. De acuerdo con los datos del Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes, la Ciudad de México es la entidad de la República que ocupa el primer lugar de notificación de casos de cáncer pediátrico.

Un pilar en el tratamiento contra el cáncer pediátrico es la quimioterapia citotóxica a base de antraciclinas. Esta familia de fármacos antineoplásicos es eficaz para tratar diversos tipos de cáncer debido a que su mecanismo de acción consiste en intercalarse en el ADN y en consecuencia interfieren en la replicación, reparación y transcripción celular que resulta en la apoptosis. Una desventaja del tratamiento con antraciclinas es que causa apoptosis de forma inespecífica y puede afectar a células sanas que se encuentran en proliferación constante, este hecho explica algunas de las reacciones adversas asociadas al uso de las antraciclinas.

En este sentido, las antraciclinas disminuyen la proliferación de los precursores hematopoyéticos en la médula ósea que conducen a los pacientes a una disminución de las células hemáticas en circulación sanguínea. Tal es el caso de la disminución del número de neutrófilos que condicionan a los pacientes a infecciones bacterianas, fúngicas o virales que se manifiestan como fiebre, a esta reacción adversa común en los pacientes que reciben esquemas quimioterapéuticos basados en antraciclinas se conoce como neutropenia febril (NF).

Los episodios de NF pueden evolucionar en infecciones graves que elevan los días de hospitalización y pueden derivar en complicaciones como la colitis neutropénica, la bacteriemia, la sepsis, así como el choque séptico, entidades que aumentan la morbimortalidad de los pacientes. Sin embargo, no todos los episodios de NF se complican,

este hecho sugiere la presencia de variabilidad interindividual. Por esta razón, existe interés en conocer los factores asociados a las complicaciones de los episodios de NF.

En nuestro país, uno de cada tres niños tiene deficiencia de vitamina D, medida a través de los niveles de calcidiol, hormona que además de su función reguladora en la homeostasis del calcio y fósforo, tiene un papel relevante en la modulación de la respuesta inmune innata, por ejemplo, favorece la síntesis de péptidos microbicidas como la catelicidina y la β 2-defensina. Estudios previos han mostrado que la deficiencia de vitamina D se asocia a complicaciones secundarias a infecciones en pacientes pediátricos. Así, el presente estudio tuvo como objetivo determinar si la deficiencia y la deficiencia severa de calcidiol se asocia con la aparición de complicaciones derivadas de la neutropenia febril en pacientes pediátricos con cáncer tratados con quimioterapia a base de antraciclinas.

2. Marco teórico

2.1 Cáncer pediátrico

El cáncer se define como un trastorno de proliferación celular no controlada que tiene la capacidad de invadir tejidos que con el tiempo se volverán casos fatales en los pacientes.(1)

En el mundo, el cáncer corresponde a la primer causa de morbilidad y mortalidad en niños y adolescentes. Con datos de Globocan, 18 millones de caso nuevos de cáncer son registrados cada año, de los cuales 200,000 casos corresponden a niños y adolescentes.(2)

Por tanto, el control se basa en un diagnóstico correcto y oportuno, así como un tratamiento eficaz que puede incluir quimioterapia, radioterapia, cirugía o combinaciones.(3) La probabilidad de que un niño sobreviva al diagnóstico de cáncer depende del país en el que viva, en los países de ingresos altos, más del 80% de los niños con cáncer sobrevive, pero en países de ingresos bajos o medianos, se curan menos del 30%.(4)

En México, la tasa de incidencia de cáncer en niños/adolescentes es de 135.8 casos por millón. El estado de la República que notifica mayor número de casos es la Ciudad de México con el 13%, mientras que Coahuila es el estado con menor número de notificaciones con el 0.46%. De acuerdo con la edad, el 30% de los casos corresponden a la edad de 1 a 4, el 26% al grupo de 10 a 14 años, el 25% al grupo de 5 a 9 años, el 14% al grupo de 15 a 18 y por último el grupo de niños menores de un año con el 5%. Por sexo, predomina en el género masculino.(5) El cáncer pediátrico más frecuente es la leucemia (49.4%), seguida por tumores del sistema nervioso central (10.4%) y los linfomas (9.0%), en cambio, los tumores con menor frecuentes son el retinoblastoma, los tumores hepáticos y los tumores en células gonadales.(6)

Los pacientes pediátricos que superan el cáncer permanecen en riesgo de desarrollar neoplasias malignas, enfermedades crónicas y deficiencias funcionales derivadas tanto de

la enfermedad como del tratamiento por lo que los pacientes deben ser monitoreados a largo plazo.(7)

2.2 Quimioterapia a base de antraciclinas

La quimioterapia combinada es uno de los pilares en el tratamiento del cáncer pediátrico, el cual se basa en la administración tanto de fármacos citotóxicos como citostáticos con distintos mecanismos de acción y con la habilidad de sinergismos entre ellos. El objetivo de la quimioterapia combinada es potenciar el efecto individual de cada fármaco para vencer la resistencia adquirida por las células tumorales, hasta un aumento del 50% en la eficacia se ha observado en comparación con el uso de fármacos individuales.(6)(8) Las quimioterapias a base de antraciclinas son esquemas de quimioterapia combinada que tienen en común la inclusión de una antraciclina.

Las antraciclinas son un grupo de antibióticos citotóxicos con actividad antineoplásica que debido a su efectividad son ampliamente prescritos en los esquemas de quimioterapia.(9)

Las cuatro antraciclinas aprobadas para uso clínico son la doxorubicina y epirubicina comúnmente empleadas en cáncer de tipo sólido y linfomas, y la daunorrubicina e idarrubicina son usadas en el tratamiento contra leucemias agudas.(10) Los mecanismos de acción de las antraciclinas incluyen tanto la inhibición de la topoisomerasa I como el intercalamiento en el ADN que resulta en la interferencia en su replicación, reparación y transcripción, ambos mecanismos conducen a la célula a la apoptosis, Figura 1. (11)

La desventaja del uso de fármacos antitumorales inespecíficos, como las antraciclinas, es que actúan en distintas fases del ciclo celular provocando apoptosis tanto en células cancerígenas como en células sanas que se encuentran en replicación constante, en consecuencia, se asocian a efectos citotóxicos que conducen a la aparición de reacciones adversas a la quimioterapia.(12) En este sentido, alrededor del 70% de los pacientes que

reciben quimioterapia a base de antraciclinas desarrollan al menos un episodio de neutropenia febril. (13)(14)

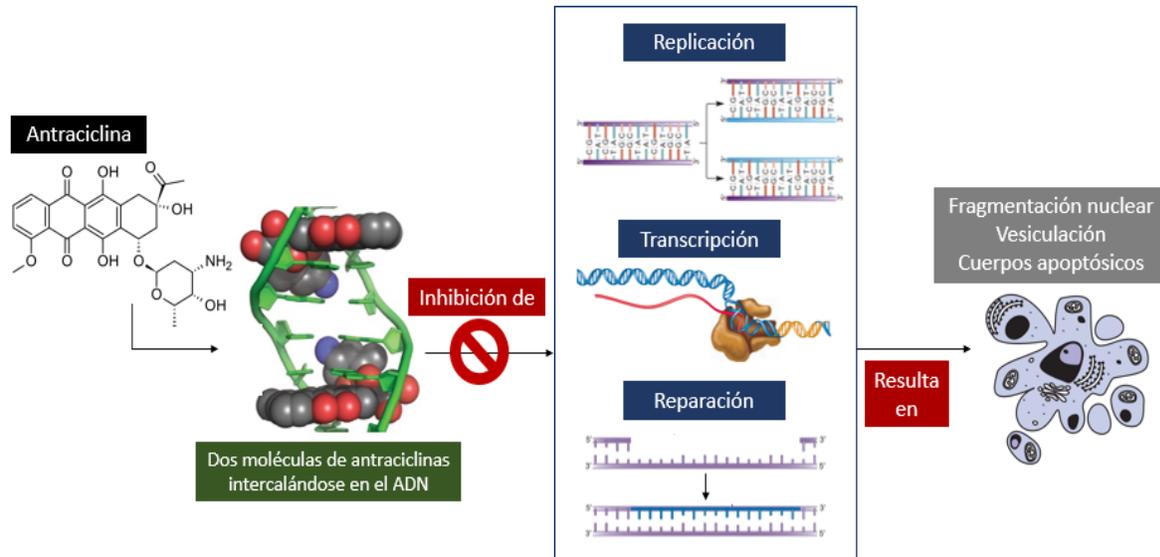


Figura 1. El mecanismo de acción de las antraciclinas se basa en la inhibición de la topoisomerasa II, la antraciclina se intercala en el ADN interfiriendo en su replicación, reparación y transcripción, resultando en la apoptosis de la célula. Autoría propia.

2.3 Toxicidad de la quimioterapia a base de antraciclinas

La inespecificidad del mecanismo de acción de las antraciclinas es su principal limitación terapéutica debido a que generan toxicidad en todas las células del organismo. En el sistema digestivo dañan el epitelio de todo el tracto gastrointestinal que contribuye al deterioro nutricional del paciente causando desnutrición y una disminución de la calidad de su vida, sin embargo, el daño es reversible con el tiempo. (15) En contraste, las antraciclinas pueden generar un daño irreversible, tal es el caso de la cardiotoxicidad y de la nefrotoxicidad. (16) (17) Aunque menos común, la toxicidad pulmonar de forma tardía y esporádica se manifiesta como tos sin expectoración, disnea, fiebre, broncoespasmos, hemorragia pulmonar, entre otras.(15) Finalmente, la toxicidad hematológica deriva en las reacciones adversas más comunes vinculadas al uso de las antraciclinas, ya que adicionalmente a su mecanismo de acción, alteran el microambiente de la médula ósea y los factores que regulan la hematopoyesis que provoca una disminución de la producción

de células progenitoras de crecimiento rápido o la inhibición de la proliferación y maduración de precursores mieloides, aumentando el riesgo de anemia, neutropenia, infecciones graves y fenómenos tromboembólicos o hemorrágicos.(17)(8) No obstante, se ha intentado individualizar el tratamiento por estas toxicidades investigando tanto los factores dependientes de los fármacos como del paciente, estamos lejos de comprender la variabilidad interindividual tanto en la respuesta terapéutica como en el desarrollo de reacciones adversas. Entre los factores dependientes del paciente descritos previamente se encuentran el estado funcional, la edad, el sexo y tratamientos previos de quimioterapia, radioterapia y cirugía, mientras que, entre los factores dependientes del fármaco son el tipo de antraciclina, la dosis, la duración y los fármacos concomitantes. (18)(19)

2.4 Neutropenia febril

La neutropenia es una reacción adversa frecuente y relevante de la quimioterapia, que predispone al paciente pediátrico a contraer infecciones que producen fiebre.(20) El cuadro clínico conocido como neutropenia febril (NF) se define como la presencia de fiebre (registro único de temperatura axilar $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ o dos mediciones $\geq 38^{\circ}\text{C}$ con una separación al menos una hora.) durante una disminución significativa de neutrófilos en sangre (recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\leq 500/\text{mm}^3$ o $\leq 1,000/\text{mm}^3$). (21)(22)(23)

La incidencia de la NF en pacientes pediátricos oncológicos puede variar de acuerdo con los agentes quimioterapéuticos empleados, en algunos casos solo un tercio de los pacientes desarrollara episodios de NF, mientras que en otros regímenes como los que incluyen antraciclinas son más mielotóxicos y pueden generar NF en dos de cada tres pacientes.(24)(25) Además, existen diferencias en el riesgo a padecer NF por el tipo de cáncer, en el caso de los tumores sólidos entre el 10% y el 50% pueden tener al menos un episodio, mientras que en el caso de neoplasias hematológicas la cifra puede alcanzar hasta el 80%.(26) Adicionalmente, en un estudio realizado en el Hospital Infantil de México

Federico Gómez (HIMFG) que incluyo a 142 pacientes oncológicos pediátricos con 217 episodios de NF, mostró que el 70% de los pacientes tenían menos de 10 años, aunque la distribución por sexo fue similar.(27)

Después de la administración de la quimioterapia, la disminución de los neutrófilos inicia alrededor del quinto día y la NF típicamente aparece entre el día 7 y 10. La recuperación de la NF es típicamente 5 días después.(28) La evaluación del riesgo de complicaciones de una infección grave debe realizarse al presentarse fiebre y condiciona el tipo de tratamiento antibiótico empírico (oral o intravenoso), el lugar del tratamiento (hospitalización o ambulatorio) y la duración del tratamiento antibiótico. Los pacientes de alto riesgo son aquellos con neutropenia febril prolongada (>7 días de duración), profunda (recuento absoluto de neutrófilos ≤ 100 células/mm³ después de quimioterapia citotóxica) y/o con condiciones médicas comórbidas como hipotensión, neumonía o cambios neurológicos. Los pacientes con riesgo a complicarse que deben hospitalizarse para recibir administración de antibióticos intravenosos, mientras que los pacientes de bajo riesgo son candidatos para administración oral de antibióticos con vigilancia en casa.(29)

A los pacientes pediátricos diagnosticados con neutropenia febril que son hospitalizados se evalúan para identificar el foco de infección y orientar la etiología del episodio, mediante los siguientes exámenes de laboratorio que incluyen hemograma, pruebas de función renal, hepática, cultivos y mediadores de inflamación. (30)(23)(31)

Entre el 40-60% de los casos se clasifican como fiebre de origen desconocido ya que no se encuentra un foco de infección ni se aíslan microorganismos en los cultivos.(32) Pero del 15-25% de los pacientes pediátricos diagnosticados con NF presentan bacteriemia o infecciones bacterianas localizadas. Los sitios comunes de infección tisular incluyen el tracto intestinal, los pulmones y la piel.(29) Las infecciones por hongos son menos frecuentes y se consideran cuando la fiebre persiste al menos 72 horas después de un tratamiento antimicrobiano.(30) La NF es una reacción adversa que impacta negativamente

el pronóstico de la enfermedad porque aumenta la morbimortalidad en los pacientes por complicaciones secundarias a la NF, así como retrasar el tratamiento quimioterapéutico.(33)

2.5 Complicaciones de la neutropenia febril

La neutropenia aumenta el riesgo de infecciones que se manifiestan por fiebre, la etiología de los episodios de neutropenia febril puede ser bacteriana, viral o fúngica. Evidencia previa ha demostrado que una neutropenia intensa y mantenida aumentan el riesgo de diferentes complicaciones como puede ser: colitis neutropénica, bacteriemia, sepsis y choque séptico. Diferentes estudios han demostrado que el shock séptico y la bacteriemia en el contexto de neutropenia son factores de riesgo a mortalidad(34). La tasa de complicaciones infecciosas en los pacientes con NF es de 25.3% y la mortalidad alcanza el 11% en adultos.(35)

❖ Colitis neutropénica

El tracto intestinal es un sitio de infección común en pacientes con cáncer en un episodio de neutropenia, conocida como enterocolitis neutropénica.

Esta complicación se caracteriza por fiebre, dolor abdominal y aumento del grosor de la pared intestinal identificada por ultrasonido o tomografía abdominal.(36) Dada la variedad de agentes patógenos aislados, es una compilación que se considera con etiología polimicrobiana. (37)

❖ Bacteriemia

Se define como la invasión de bacterias viables en el torrente sanguíneo, se diagnostica mediante la toma de un hemocultivo. Entre un 10 y 25% de los pacientes con neutropenia inducida por quimioterapia presentan bacteriemia.(38) En los pacientes con NF y desarrollo de bacteriemia, el 62.5% corresponden a bacterias gram negativas como la *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*.

❖ Sepsis

La sepsis es una disfunción orgánica resultante de una respuesta inflamatoria excesiva y de coagulación desregulada del hospedero a una infección causando síntomas sistémicos de fiebre (superior a 38°), taquicardia (mayor a 90 latidos por minuto), taquipnea (superior a 20 respiraciones por minuto) y desorientación. El conjunto de estos síntomas clínicos se denominan síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). (23)(39) Las citocinas activan la cascada de la coagulación que resulta en trombosis microvascular, la presión disminuye evolucionando al paciente a un choque séptico, con ello, órganos como los pulmones, riñones y el hígado dejan de funcionar rápidamente. (40)

❖ Choque séptico

El choque séptico es un subconjunto de la sepsis que incluye disfunción circulatoria y metabólica, se define como hipotensión persistente y presencia de hipoperfusión o disfunción orgánica.(41)

2.6 Clasificación de riesgo para pacientes con neutropenia febril

En los últimos años, los investigadores han descrito factores asociados a la probabilidad del desarrollo de complicaciones en el paciente pediátrico con cáncer al momento del diagnóstico de un episodio de neutropenia febril. El Comité de Infecciones en el Niño Inmunocomprometido de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica publicó en el año 2021 la actualización del consenso llamado “Manejo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer” en donde se dan las recomendaciones para estratificar el riesgo de complicación en los pacientes pediátricos con neutropenia febril con el propósito de optimizar la atención. El consenso describe factores demográficos, clínicos y hematológicos (Cuadro 1) que hemos tomado en cuenta como factores de riesgo para desarrollo de complicaciones secundarias a NF.

Cuadro 1. Factores de alto riesgo de infección bacteriana invasora, sepsis y/o mortalidad en niños con cáncer, neutropenia y fiebre (23)

<i>Variables demográficas</i>	Edad \geq 12 años; tipo de cáncer: leucemia, enfermedad de base en inducción, recaída o segundo tumor; intervalo entre el término del último ciclo de quimioterapia y el inicio de la fiebre < a 7 días; predicción de duración de la neutropenia > a 7 días
<i>Variables clínicas</i>	Fiebre > 39°C; signos clínicos de sepsis; compromiso respiratorio o digestivo; comorbilidad asociada
<i>Variables hematológicas</i>	RAN < 100/mm ³ ; RAM < 100/mm ³ ; recuento de plaquetas < 50.000/mm ³
RAM, recuento absoluto de monocitos; RAN, recuento absoluto de neutrófilos	

2.7 Vitamina D

La vitamina D es un conjunto de hormonas que pertenecen al grupo de secosteroides, conformado por el colecalciferol (vitamina D3) que se encuentra en mamíferos y el ergocalciferol (vitamina D2) presente en plantas, Figura 2.(42)(43).

La mayor parte de la vitamina D es sintetizada de forma endógena en la piel mediante la radiación solar ultravioleta B (UVB: 290-315 nm), los rayos UVB entran en contacto con el 7-dehidrocolesterol (7-DHC) y forman la previtamina D3 intermedia, que a su vez, por acción de los mismos rayos UVB se transforma a vitamina D3.(44) La vitamina D circula unida a una proteína transportadora de vitamina D (VDBP) hasta el hígado, donde la enzima 25-hidroxilasa es la encargada de convertir la vitamina D3 en 25-hidroxivitamina D, también conocida como calcidiol.(45) El calcidiol es del parámetro clínico utilizado para determinar el estatus de la vitamina D del organismo debido a su estabilidad en el plasma, sin embargo, no es la forma activa. Para activarse, el calcidiol debe viajar al riñón donde la enzima 25-hidroxivitamina D1- α hidroxilasa (CYP27B1) lo convertirá en 1,25(OH)₂D también conocido como calcitriol, el cuál es la forma biológicamente activa de la vitamina D e interacciona con el receptor de vitamina D (RVD).(46) (47) Este receptor abunda en los huesos, la piel, los

intestinos y los riñones en los que participan en las acciones clásicas de la vitamina D, como el metabolismo y la homeostasis del calcio.(48) No obstante, el RVD también se encuentra en órganos no clásicos como cerebro, ojos, corazón, islotes pancreáticos (células β), músculo, tejido adiposo, tiroides, paratiroides, glándulas suprarrenales y el importante para esta tesis, células inmunitarias. En tejidos no clásicos el calcitriol tiene un impacto significativo en el sistema cardiovascular, el sistema nervioso central, el sistema endocrino, el sistema inmunológico, así como regular la proliferación y diferenciación celular.(49)

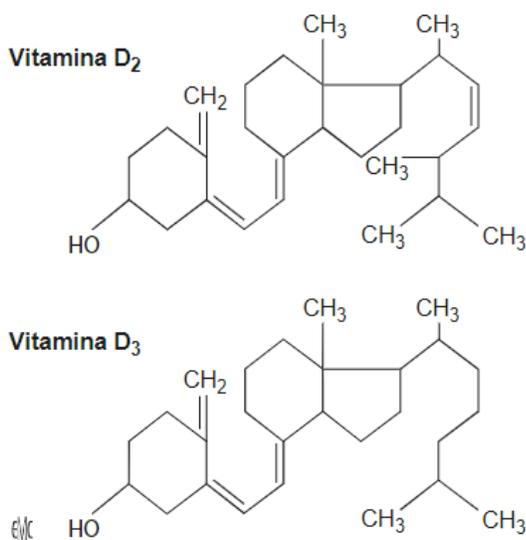


Figura 2. Estructuras químicas del ergocalciferol (Vitamina D₂) corresponde a la estructura superior y del colecalciferol (Vitamina D₃) se representa con la estructura inferior. La diferencia estructural que existe entre la D₃ y D₂ se presenta en la cadena lateral de D₂ ya que posee un doble enlace y una CH₃. Tomada E. Mallet, *et al.* (46)

2.7.1 Vitamina D en el sistema inmune

Las células inmunitarias también tienen la facultad de convertir el calcidiol en calcitriol. Cuando hay una respuesta por parte de los neutrófilos, linfocitos, macrófagos, células epiteliales y queratinocitos ante una infección o un daño tisular, se incrementa la conversión de calcidiol a calcitriol dentro de estas células inmunes que a su vez estimula la síntesis de

péptidos antimicrobianos, como la catelicidina y la β 2-defensina.(50)(51)(45) Los péptidos mencionados tienen efectos antimicrobianos de amplio espectro contra bacterias, virus, hongos y parásitos. (52)(53)(54)(55)(56) El mecanismo de producción de péptidos antimicrobianos inicia cuando un antígeno (Ag) se fija a los receptores tipo Toll (TLR, por sus siglas en inglés) y/o hay una alteración en el medio de citocinas (como la IL-4 y el interferón- γ), causada por una infección o daño tisular y celular que provoca la activación de CYP27B1 que activa la desgranulación y liberación de calcidiol que en función de su concentración intracelular potencia la síntesis del calcitriol, que a su vez, se fija al RVD formando un complejo hormona-receptor que activa la transcripción de los genes de catelicidina y de la β 2-defensina (Figura 3).(57)(58)

Un ejemplo del mecanismo de producción de péptidos antimicrobianos se muestra en los monocitos que son activados por lipoproteínas micobacterianas como *Mycobacterium tuberculosis*, generando la expresión de CYP27B1, produciendo calcitriol a partir de calcidiol circulante que induce la producción de catelicidina aumentando la destrucción de esta micobacteria.(49)

Los monocitos son precursores relativamente inmaduros con diferentes potenciales de diferenciación que dependen del microambiente. Al igual que las citocinas M-CSF, GM-CSF, TGF- β e IL-4, el calcitriol puede determinar que los monocitos tomen características y funciones de macrófagos e impedir su diferenciación a células dendríticas.(59)

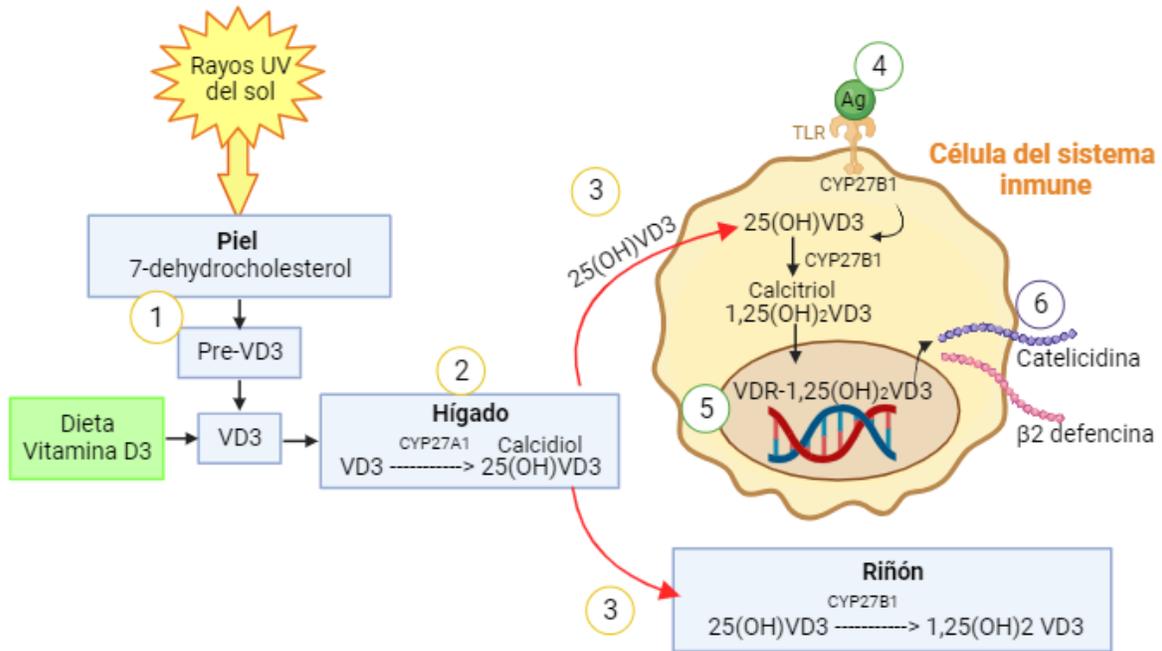


Figura 3. 1) Los rayos UV entran en contacto con el 7-dehidrocolesterol y forman la previtamina D3 intermedia, que, a su vez, por acción de los mismos rayos UV se transforma a vitamina D3. (Otra forma de obtener la vitamina D3 es directamente de los alimentos) 2) La vitamina D circula hasta el hígado, donde la enzima CYP27A1 convierte la vitamina D3 en 25(OH)VD3, también conocida como calcidiol. 3) Para activarse, el calcidiol tiene dos vías; el riñón donde la enzima CYP27B1 lo convierte a 1,25(OH)₂VD3 conocido como calcitriol, también, 4) Viaja al interior de una célula inmune, una interacción Ag-TLR activa la CYP27B1 para convertir el calcidiol en calcitriol. 5) El calcitriol forma un complejo hormona-receptor con el VDR que activa la transcripción de los genes de catelicidina y de la β2-defensina.

Los monocitos y los macrófagos expresan RVD, pero a medida que el calcitriol estimula la diferenciación de monocitos a macrófagos disminuyen los niveles de expresión del receptor y con ello la sensibilidad al calcitriol, sin embargo, la vitamina D mejora la capacidad quimiotáctica y fagocítica de los macrófagos.(60)(61) La exposición de monocitos al calcitriol incrementa la expresión de CD32, una molécula capaz de inducir fagocitosis mediada por IgG y explosión oxidativa. También inhibe la expresión de TLR2 y TLR4 para evitar su excesiva activación, así como inhibir la producción de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 y factor de necrosis tumoral-α (TNFα) evitando la inflamación en una etapa posterior de la infección.(62) En macrófagos, la producción de calcitriol tiene

actividad antiinflamatoria debido a que aumenta la producción de IL-10, IL-4 e IL-5 y reduce la producción de citocinas proinflamatorias como IL-12, IFN- γ , IL-6, IL-8, TNF α , IL-17 e IL-9.(60)

En pacientes con infección neumocócica, la vitamina D mejora la destrucción bacteriana, aumenta la expresión de la enzima CYP27B1 y el receptor VDR en los neutrófilos, estos fenómenos aumentan de acuerdo con el grado de la infección. También se encontró que la vitamina D disminuye la producción de citocinas proinflamatorias IL-6, IL-8 e IL-12 y aumentando la citocina antiinflamatoria IL-4 en neutrófilos. (63)

Estudios en los últimos años han demostrado que una deficiencia de vitamina D aumenta la morbimortalidad en población en general(64)(65) En ratones infectados de *Salmonella* con una disminución de VD y RVD tenían una mortalidad del 100% después de 6 días de infección, así como un desarrollo de colitis neutropénica en comparación con los ratones que tenían niveles normales de VD y RVD.(66) Otro estudio mostró que la suplementación de 1 α -hidroxivitamina D3 y vitamina D en pacientes mujeres mayores sanas existía una tasa de infección por *H.pylori* significativamente menor en comparación con aquellas sin el tratamiento. (67)

2.7.2 Epidemiología de la deficiencia de vitamina D

Estudios a nivel mundial han documentado un incremento en la prevalencia de la deficiencia de vitamina D (<20 ng/mL). Un estudio realizado en Canadá del 2005 a 2008 observó una prevalencia de deficiencia de vitamina D en el 69% de los pacientes pediátrico críticamente enfermos asociando de forma independiente la deficiencia de vitamina D con una estancia prolongada y una mayor gravedad de la enfermedad (hipocalcemia, intubación, uso que catecolaminas y ventilación mecánica).(68)

Desde el punto de vista epidemiológico, en nuestro país, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) del año 2018 revelo una deficiencia de vitamina D (<20 ng/mL)

medido a través de los niveles séricos de calcidiol en el 27.3% de los niños prescolares y 17.2% en los niños escolares. En consecuencia, uno de cada tres niños en edad escolar tiene deficiencia de vitamina D. Por otro lado, la prevalencia de deficiencia severa (<5 ng/mL) de vitamina D se presentó en un 0.3%. (69) En adolescentes, ENSANUT mostró que la prevalencia de deficiencia de vitamina D se encuentra en un 8.1%, siendo las mujeres las que tuvieron una prevalencia de deficiencia mayor con respecto a la de los hombres (8.5% contra 7.2%).

Las prevalencias en los niños y adolescentes en la CDMX muestran que la deficiencia de vitamina D en niños mexicanos es un problema de salud pública. Con base a lo reportado en otros estudios, tomamos como factores a considerar en la deficiencia de vitamina D; la edad, el nivel socioeconómico y el índice de masa corporal, siendo posible factores de riesgo a complicaciones derivadas de la NF. (70)

3. Planteamiento del problema y pregunta de investigación

En México, el cáncer pediátrico es la primera causa de mortalidad por enfermedad. La quimioterapia a base de antraciclinas es un pilar en el tratamiento de una diversidad de cáncer pediátrico. Las antraciclinas son un grupo de antibióticos citotóxicos que interfieren en la replicación, reparación y transcripción celular que resulta en la apoptosis de las células cancerígenas, no obstante, también afectan a las células sanas que se encuentran en replicación constante. Este mecanismo citotóxico inespecífico de las antraciclinas explica algunas de las reacciones adversas, como es la disminución del número de neutrófilos circulantes que condicionan a los pacientes a infecciones bacterianas, fúngicas o virales que se manifiestan como fiebre; a esta reacción adversa común en los pacientes se conoce como neutropenia febril (NF).

La NF puede evolucionar en infecciones más graves a la inicial, derivando en complicaciones como la colitis neutropénica, la bacteriemia, la sepsis, así como el choque séptico, entidades que aumentan la morbimortalidad de los pacientes. Sin embargo, no todos los pacientes con NF se complican, este hecho sugiere la presencia de variabilidad interindividual. Por esta razón, existe interés en conocer los factores asociados a las complicaciones de los episodios de NF.

En nuestro país, uno de cada tres niños tiene deficiencia de vitamina D, hormona que además de su función reguladora en la homeostasis del calcio y fósforo, tiene un papel relevante en la modulación de la respuesta inmune innata. Estudios previos han mostrado que la deficiencia de vitamina D se asocia a complicaciones secundarias a infecciones. Así, el presente estudio planteó la pregunta de investigación a determinar ¿Existe asociación de los niveles de calcidiol con complicaciones derivadas de la neutropenia febril en pacientes pediátricos con cáncer tratados con quimioterapia a base de antraciclinas?

4. Hipótesis

La deficiencia y la deficiencia severa de calcidiol se asocian con las complicaciones derivadas de la neutropenia febril en pacientes pediátricos con cáncer que reciben quimioterapia a base de antraciclinas.

5. Objetivo

5.1 General

Determinar si los niveles deficientes y deficientes severos de calcidiol se asocian con la aparición de complicaciones derivadas de la neutropenia febril en pacientes pediátricos con cáncer tratados con quimioterapia a base de antraciclinas.

5.2 Específicos

- Estimar la prevalencia de las complicaciones derivadas de la NF en la cohorte.
- Estimar la prevalencia de deficiencia y deficiencia severa de calcidiol en pacientes pediátricos con cáncer tratados con quimioterapia a base de antraciclinas con neutropenia febril.
- Evaluar si otros factores clínicos, bioquímicos y microbiológicos se asocian al desarrollo de complicaciones secundarias a la neutropenia febril.

6. Material y métodos

6.1 Diseño del estudio y universo

El presente trabajo es un estudio de casos y controles anidado en una cohorte prospectiva de pacientes pediátricos con cáncer tratados con quimioterapia a base de antraciclinas hospitalizados por neutropenia febril en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG).

6.1.1 Criterios de inclusión

Los pacientes pediátricos que cumplan con las siguientes características serán incluidos en la cohorte:

- Paciente pediátrico con cáncer que sea atendido en el HIMFG
- Paciente pediátrico con cáncer que sea diagnosticado con NF en el servicio de urgencias en el HIMFG.
- Paciente pediátrico con cáncer que haya tenido un ciclo de antraciclinas anterior al episodio de NF.

6.1.2 Criterios de exclusión

Los pacientes pediátricos que cumplan con las características de inclusión pero que incluyan los siguientes postulados, serán excluidos:

- Paciente pediátrico con cáncer que sea remitido a su casa, sin tener una estancia en el HIMFG durante su episodio de NF
- No se haya aceptado participar en el estudio al no firmar el consentimiento y asentimiento
- No haber conseguido la muestra sanguínea al momento en el que el Doctor responsable recolectó muestra para la biometría hemática de protocolo.

6.1.3 Criterios de eliminación

Paciente pediátrico con cáncer que cumpla con los criterios de inclusión, que no presente los criterios de exclusión, pero por las siguientes razones sea eliminado de la cohorte:

- Paciente o responsable del menor que haya firmado el consentimiento, pero decida ya no participar en el estudio.

6.2 Variables

Cuadro 2. Variables dependientes e independientes usadas en el proyecto

Variables	Definiciones
<i>Variable dependiente</i>	
<p>Complicaciones derivadas de la neutropenia febril Unidades: Con o sin complicaciones derivadas de la neutropenia febril</p>	<p>Definición conceptual: Son los posibles resultados desfavorables de la neutropenia febril como: colitis neutropénica, bacteriemia, sepsis y choque séptico, aumentando la mortalidad del paciente. Definición operativa: Diagnóstico de colitis neutropénica, bacteriemia, sepsis y choque séptico Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.</p>
<i>Variables independientes</i>	
<p>Deficiencia de calcidiol Unidades: Con o sin deficiencia de calcidiol</p>	<p>Definición Conceptual: Niveles séricos de calcidiol bajos. Definición Operativa: Concentraciones séricas de calcidiol <20 ng/mL. Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.</p>
<p>Deficiencia severa de calcidiol Unidades: Con o sin deficiencia severa de calcidiol</p>	<p>Definición Conceptual: Niveles plasmáticos de calcidiol muy bajos. Definición Operativa: Concentraciones plasmáticas de calcidiol <5 ng/mL. Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.</p>
<p>Edad ≥ 12 años Unidades: Mayor a 12 años o no</p>	<p>Definición Conceptual: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de presentar el episodio de neutropenia febril. Definición Operativa: Los pacientes serán dicotomizados de acuerdo a una edad mayor/igual a 12 años y en menores de 12 años Tipo de variable: Cualitativa dicotómica</p>
<p>Sexo Unidades: Masculino o femenino</p>	<p>Definición Conceptual: Condición biológica que distingue a hombre y mujeres. Definición Operativa: Se registrará si el paciente se define como masculino por tener genitales masculinos o femenino si tiene genitales femeninos, registrado en el expediente clínico Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.</p>

<p align="center">Diagnóstico Unidades: Tipo de Cáncer</p>	<p>Definición Conceptual: Procedimientos realizados por los médicos oncólogos para determinar el tipo de cáncer que presenta el paciente. Definición Operativa: Diagnóstico del paciente registrado en el expediente clínico. Tipo de variable: Cualitativa Ordinal.</p>
<p align="center">Uso profiláctico de Filgrastim Unidades: Recibe o no el filgrastim</p>	<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. Definición Operativa: Se registrará si el paciente recibió filgrastim profiláctico. Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.</p>
<p align="center">Monocitopenia severa Unidades: Tiene $\leq 100/\text{mm}^3$ o no</p>	<p>Definición Conceptual: Disminución del número de monocitos circulantes en sangre periférica. Definición Operativa: Recuento de monocitos menores a ≤ 100 Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.</p>
<p align="center">Recuento de plaquetas bajas (RPB) Unidades: Tiene plaquetas $\leq 50,000/\text{mm}^3$ o no</p>	<p>Definición Conceptual: Disminución de plaquetas circulantes. Definición Operativa: Recuento de plaquetas menores a $\leq 50,000$ Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.</p>
<p align="center">Hipocalcemia Unidades: Tiene niveles $\leq 8.5 \text{ mg/mL}$ de calcio o no</p>	<p>Definición Conceptual: Disminución de los niveles séricos de calcio. Definición Operativa: Nivel sérico de calcio menor a $\leq 8.5 \text{ mg/mL}$ Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.</p>
<p align="center">Hipocalemia Unidades: Tiene niveles $\leq 3.5 \text{ mg/mL}$ de potasio o no</p>	<p>Definición Conceptual: Disminución de los niveles séricos de potasio. Definición Operativa: Nivel sérico de potasio menor a $\leq 3.5 \text{ mg/mL}$ Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.</p>
<p align="center">Niveles de Creatinina altos (NCA) Unidades: Nivel $\geq 1.0 \text{ mg/mL}$ de creatinina o no</p>	<p>Definición Conceptual: Aumento de los niveles séricos de creatinina Definición Operativa: Nivel sérico de creatinina $\geq 1.0 \text{ mg/mL}$ Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.</p>
<p align="center">Hipomagnesemia Unidades: Nivel $\leq 1.5 \text{ mg/mL}$ de magnesio o no</p>	<p>Definición Conceptual: Disminución de los niveles séricos de magnesio. Definición Operativa: Nivel sérico de magnesio menor a $\leq 1.5 \text{ mg/mL}$ Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.</p>
<p align="center">Fiebre alta Unidades: $> 39^\circ\text{C}$ o no</p>	<p>Definición Conceptual: Aumento temporal en la temperatura del cuerpo en respuesta a alguna enfermedad o padecimiento. Definición Operativa: Temperatura por arriba de 39.0°C Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.</p>

6.3 Técnicas o instrumentos

6.3.1 ELISA competitivo

El ensayo de inmunoadsorción ligado a enzima (ELISA) es un método utilizado para detectar cuantitativamente un antígeno en una muestra, en este caso el antígeno corresponde al calcidiol y la muestra el plasma de la muestra sanguínea. La cuantificación se realiza a través del uso de anticuerpos o antígenos unidos de manera covalente a una enzima (conjugado).(71) El conjugado es elegido según su capacidad de catalización de un sustrato a un producto coloreado. Existen diferentes tipos de ELISA, sin embargo, en este trabajo se utilizó la variante ELISA competitivo.

Esta técnica cuenta con los siguientes pasos:

1. La muestra sanguínea se adicionó junto con el buffer, el objetivo del buffer fue activar los anticuerpos IgG anti-oveja de burro inmovilizados en la placa.
2. Posteriormente se adicionó el conjugado formado de moléculas de vitamina D unidos a una enzima, en este paso se encuentran las dos moléculas que están por competir (Figura 4). Sin embargo, no se encuentra el anticuerpo que las reconoce.
3. En este paso se agregó el anticuerpo de oveja que tendrá el objetivo de comenzar la reacción competitiva entre las dos moléculas de vitamina D.
4. Tras incubar, el Ac de oveja interaccionó antígeno-anticuerpo con el anticuerpo pegado a la placa seguido de esto, una segunda interacción antígeno-anticuerpo sucedió entre el anticuerpo de oveja y las moléculas de vitamina D de la muestra o el conjugado, así terminada la reacción.
5. Se procedió a lavar para retirar el exceso de moléculas que quedaron. Finalmente se adicionó el sustrato cromógeno que es catalizado por la enzima del conjugado.

6. Como resultado de la catalización se observa el color que fue medido a través de un espectrofotómetro, como conclusión entre más concentración haya de vitamina D en la muestra sanguínea se dará menos color y con ello una medición baja de color. Mostrando una relación inversamente proporcional.

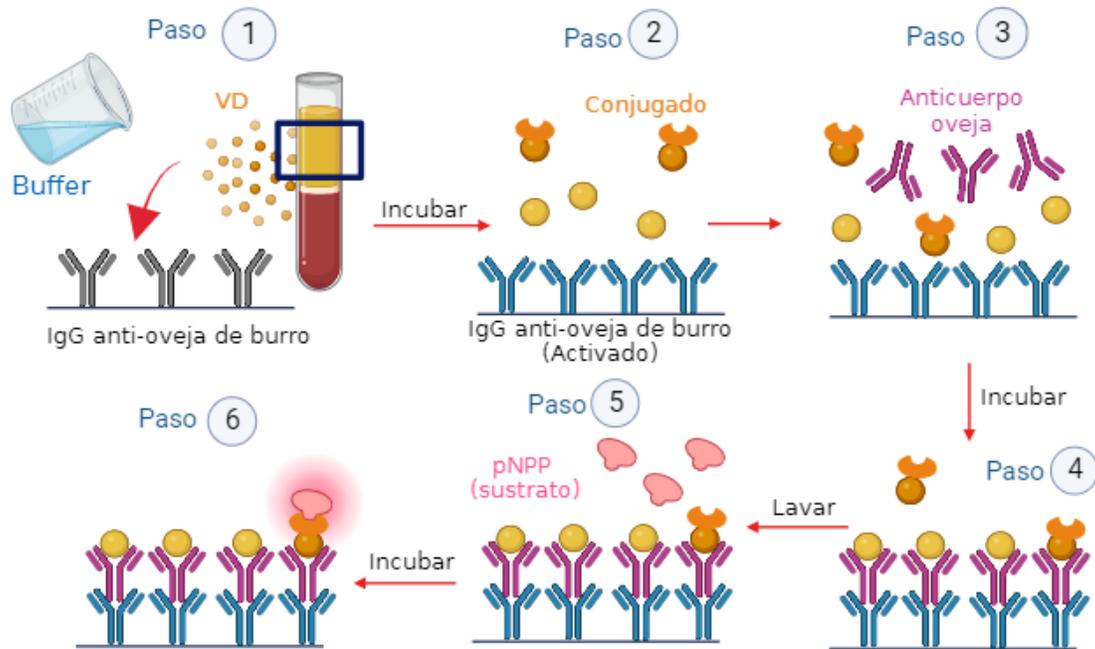


Figura 4. Pasos de un ELISA competitivo de vitamina D; pNPP: p-nitrofenil fosfato. Elaboración propia.

6.4 Procedimiento

La integración de la cohorte fue realizada en el área de urgencias del HIMFG, los pacientes pediátricos con diagnóstico de neutropenia febril y que previamente recibieron un ciclo de quimioterapia a base de antraciclinas fueron invitados a participar. Los padres de los menores identificados fueron invitados a participar en el estudio, los que aceptaron firmaron el consentimiento informado (Anexo 1). Posteriormente, se extendió la invitación al paciente, a quien se le explicaron los objetivos del estudio y se les pidió su asentimiento informado (Anexo 2).

Una vez conseguido el consentimiento de ambas partes, una muestra sanguínea fue tomada en un tubo Vacutainer con anticoagulante EDTA. La muestra sanguínea fue centrifugada para extraer plasma con ayuda de una micropipeta para obtener alícuotas de 100 μ L que posteriormente fueron almacenadas en ultracongelación hasta su procesamiento en el Laboratorio de Farmacología Clínica de la FES Zaragoza. La determinación de calcidiol plasmático fue realizada mediante un inmunoensayo competitivo con ayuda de un kit comercial siguiendo las recomendaciones del proveedor (*ab213966 25(OH) Vitamin D ELISA*, Cambridge, CB2 0AX, UK). La sensibilidad analítica de esta prueba es de 1.98 ng/mL para calcidiol con un rango de 0.5-1010 ng/mL.

El seguimiento de la cohorte fue realizado durante la estancia hospitalaria hasta que ocurriera cualquiera de los siguientes escenarios: 1) el paciente responde al tratamiento empírico y es dado de alta por remisión de la neutropenia febril, 2) el paciente no responde al tratamiento empírico y se complica con cualquiera de las siguientes situaciones; colitis neutropénica, bacteriemia, sepsis, choque séptico y muerte. En el caso de que un paciente presente más de una complicación la más grave fue la considerada.

Las características clínicas basales de los pacientes fueron obtenidas a partir del expediente clínico, los datos obtenidos fueron: el sexo, diagnóstico, lugar de procedencia,

estatus económico, edad, peso, talla, superficie corporal, índice de masa corporal (IMC) para establecer el estado nutricional, temperatura al momento del ingreso, resultado microbiológico, uso de filgrastim profiláctico, así como parámetros bioquímicos como conteo de linfocitos, neutrófilos, monocitos, plaquetas y la cuantificación de hemoglobina, hematocrito, volumen plaquetar medio, creatinina, procalcitonina, proteína C reactiva (PCR), albúmina sérica, glucosa, nitrógeno úrico (BUN), fibrinógeno, albúmina/globulina, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (FA), deshidrogenasa láctica (DHL) y los electrolitos sodio, potasio, calcio, magnesio y cloro. Al final del seguimiento, se documentaron los días de hospitalización, la presencia o ausencia de complicaciones secundarias a la neutropenia febril. Dentro de la cohorte, los pacientes fueron divididos en casos cuando desarrollaron complicaciones secundarias a la neutropenia febril, mientras que los controles correspondieron a los pacientes que cursaron su hospitalización solamente con el diagnóstico de neutropenia febril.

6.5 Análisis estadístico

Las características clínicas de los pacientes se muestran en el estado basal, las variables cuantitativas se muestran como mediana y rango intercuartílico (RIC), mientras que las variables cualitativas se muestran como número de pacientes y porcentaje.

Para estimar la prevalencia de deficiencia de los niveles plasmáticos de calcidiol, los pacientes fueron clasificados como deficientes cuando sus niveles de calcidiol fueron menores de 20 ng/mL y como no deficientes cuando los niveles fueron ≥ 20 ng/mL; la prevalencia se calculó dividiendo el número de pacientes con deficiencia entre el número de pacientes incluidos en el estudio. Para la deficiencia severa de calcidiol, los pacientes fueron clasificados como deficientes severos cuando sus niveles plasmáticos de calcidiol fueron inferiores a 5 ng/mL, mientras que los pacientes con niveles ≥ 5 ng/mL fueron considerados sin deficiencia severa de calcidiol; la prevalencia de deficiencia severa de

calcidiol fue calculada dividiendo el número de pacientes con deficiencia severa entre el total de pacientes incluidos en el estudio.

La prevalencia de complicaciones secundarias a la neutropenia febril fue estimada mediante la división del número de pacientes que presentaron alguna complicación entre el total de pacientes incluidos en la cohorte. Asimismo, la descripción de las complicaciones se muestra como número de pacientes y porcentajes.

Para estimar si los niveles deficientes y deficientes severos de calcidiol se asociaban al riesgo de complicaciones secundarias a neutropenia febril, se calcularon los riesgos relativos (RR) con intervalos de confianza al 95% (IC95%). Adicionalmente, otros factores de riesgo asociados al desarrollo de complicaciones de la neutropenia febril fueron evaluados, Cuadro 2.

Para determinar si la deficiencia severa de calcidiol era un factor de riesgo independiente al desarrollo de complicaciones derivadas de la neutropenia febril, un modelo de regresión logística múltiple con razón de verisimilitud fue realizado. Las variables incluidas en el modelo fueron aquellas que cumplieron los siguientes criterios: 1) que las variables fueran estadísticamente significativas en el análisis bivariado, y 2) que previamente se hayan descrito como factores de riesgo asociados a complicaciones de la neutropenia febril. Las variables fueron excluidas del modelo de regresión si el número de observaciones era bajo y causaba inestabilidad de los datos. En el modelo se incluyeron un máximo de 6 factores. Los factores de riesgo independientes se muestran como *Odds ratios* (OR) ajustados con IC95%.

La construcción de la base de datos y el análisis estadístico fue realizada con el programa SPSS versión 25 (Chicago, IL, EUA). Los valores de $p < 0.05$ fueron considerados como estadísticamente significativos. Tanto para los factores de riesgo como para los factores de

riesgo independientes, los IC95% que no cruzaron la unidad fueron considerados como estadísticamente significativos.

6.6 Consideraciones éticas

La investigación en personas es un tema delicado ya que se debe salvaguardar en todo momento la salud del paciente. Es por ello, que tuvimos en cuenta para la ejecución del proyecto de investigación la declaración de Helsinki que protege el principio de ética para las investigaciones médicas en seres humanos.(72)

La presente tesis forma parte de un proyecto de investigación más amplio que se titula “Utilidad pronóstica de los niveles séricos de calcidiol y catelicidina para predecir la aparición de episodios de neutropenia febril en niños que reciben quimioterapia a base de antraciclinas” y fue aprobado por el Comité de Investigación, Ética y Bioseguridad del Hospital de México Federico Gómez con el número de cuenta HIM 2021-004 (Anexo 3).

7. Resultados

Durante el periodo de reclutamiento, 526 pacientes oncológicos ingresaron al servicio de urgencias del HIMFG, el proceso de selección de los pacientes incluidos en el estudio se muestra en la Figura 7. Del total, 461 fueron excluidos del estudio. Finalmente, sesenta y cinco pacientes fueron incluidos en el estudio, 44 (63.1%) pacientes desarrollaron al menos una complicación, 23 presentaron más de una complicación, mientras que 26 (39.6%) no desarrollaron complicaciones secundarias al episodio de neutropenia febril, Figura 6. Dentro de los pacientes que presentaron complicaciones, el choque séptico fue la más prevalente, Figura 7.

En cuanto a las características sociodemográficas de la población, poco más de la mitad de los pacientes eran de sexo masculino (56.9%), cerca de la mitad procedencia del Estado de México (47.7%) y el diagnóstico base más frecuente fue la leucemia linfoblástica aguda (58.5%). La mediana de edad al momento de la hospitalización por neutropenia febril fue de 7.6 años (RIC= 8.4), la mediana de talla fue de 125 cm (RIC= 45.7), la mediana de peso fue de 20.8 kg (RIC= 27.3), la mediana del IMC fue de 16 kg/m² (RIC= 5.4), la mediana de los neutrófilos al ingreso hospitalaria fue de 80.0 cel/mm³ (RIC= 130), la fiebre al ingreso tuvo una mediana de 38.5°C (RIQ= 0.5) y la mediana de los niveles de calcidiol de la cohorte fue de 14.9 ng/mL (RIQ= 18.5). En la cohorte, el resultado microbiológico más frecuente fue el no aislamiento del microorganismo causante de la fiebre, seguido por el aislamiento bacteriano (32.3%), de virus (16.9%) y los hongos (7.7%). Los agentes etiológicos aislados más comunes fueron la *E. coli* (6.5%), los rino/enterovirus (7.5%) y la *Candida* (4.3%), respectivamente. El cuadro 2, muestra el contraste de las características sociodemográficas entre los pacientes que desarrollaron complicaciones secundarias a la NF y aquellos que no. Las características clínicas, tanto bioquímicas como hematológicas en ambos grupos se muestran en el cuadro 3.

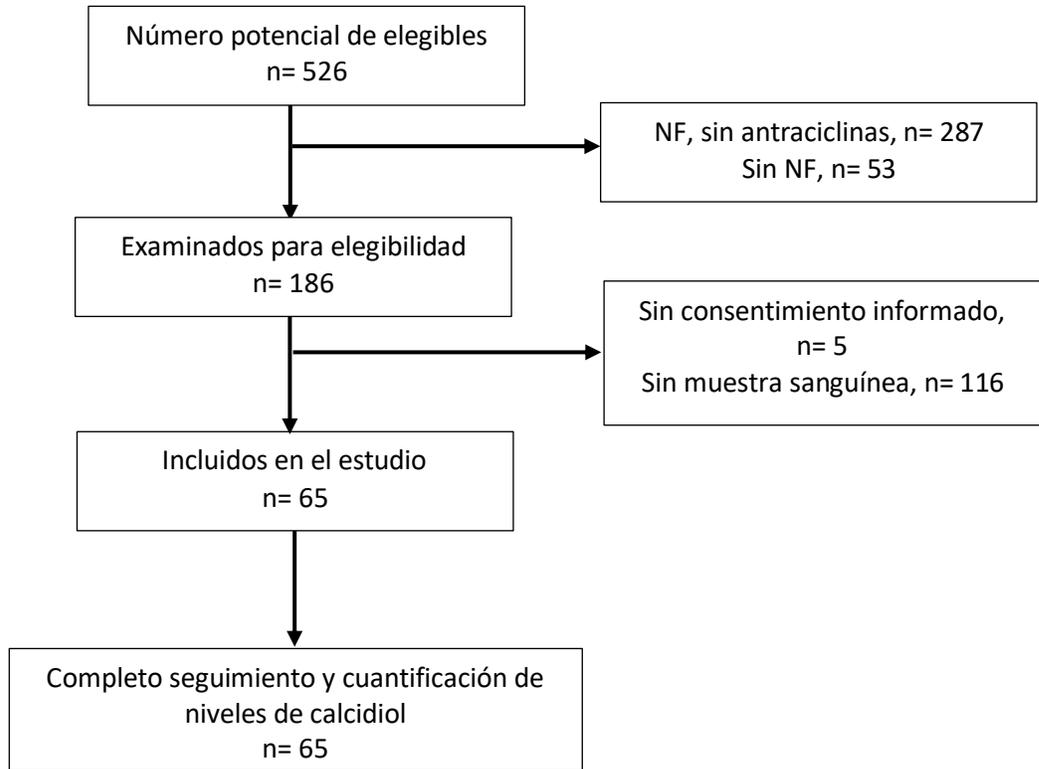


Figura 5. Diagrama de flujo que describe la elegibilidad de los pacientes incluidos en la cohorte. NF, neutropenia febril.



Figura 6. Gráfica de pastel que muestra la prevalencia de complicaciones secundarias a la NF. NF, neutropenia febril.

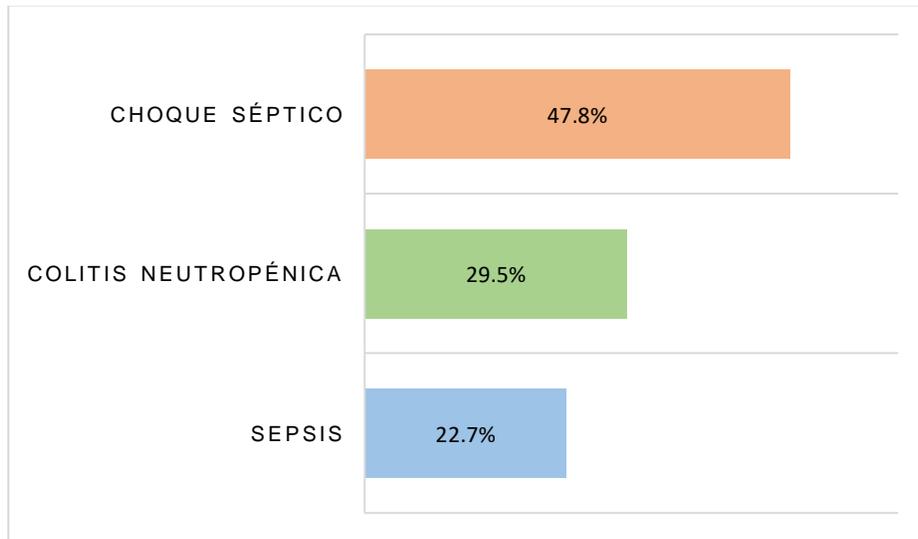


Figura 7. Prevalencia de las complicaciones secundarias de la neutropenia febril observadas en los pacientes que conformaron la cohorte (n=44).

Cuadro 2. Características sociodemográficas basales de pacientes pediátricos con cáncer inscritos en la cohorte (n=65)

Variable cualitativa	Pacientes con complicación N= 44 (%)	Pacientes con complicación N= 21 (%)	P*
Sexo, masculino	26 (59.1)	11 (52.4)	0.601*
Diagnóstico			
LLA	23 (52.3)	16 (76.2)	0.163*
LMA	7 (15.9)	1 (4.8)	
Sólidos	14 (31.8)	4 (19.0)	
Estado nutricional			
Saludable	23 (52.3)	11 (52.4)	0.993*
Bajo peso	13 (29.5)	8 (38.1)	0.491*
Sobrepeso	4 (9.1)	1 (4.8)	0.540*
Obesidad	4 (9.1)	1 (4.8)	0.540*
Procedencia			
CDMX	10 (22.2)	3 (14.3)	0.188**
Edo México	18 (40.0)	13 (61.9)	
Guerrero	5 (11.1)	2 (9.5)	
Otro	11 (26.6)	2 (9.5)	
Estatus económico			
Medio	16 (36.4)	8 (38.1)	1.000*
Bajo	29 (64.4)	13 (61.9)	
Profilaxis filgrastrim	12 (27.3)	5 (23.8)	
Foco de infección			
Sin foco	12 (27.3)	15 (71.4)	0.074**
Colón	19 (43.2)	0 (0.0)	
Pulmonar	6 (13.6)	6 (28.6)	
Sangre	5 (11.4)	0 (0.0)	
Urinario	2 (4.5)	0 (0.0)	
Resultado microbiológico			
Sin aislamiento	15 (34.1)	13 (61.9)	0.034***
Bacteriano	19 (43.2)	2 (9.5)	0.006***
Viral	6 (13.6)	5 (23.8)	0.956***
Fúngico	4 (9.1)	1 (4.8)	0.271***

*X²; ** Prueba exacta de Fisher, *** U-Mann Whitney. LLA, Leucemia Linfoblástica Aguda; LMA: Leucemia Mieloide Aguda; CDMX: Ciudad de México; Edo México: Estado de México

Cuadro 3. Características clínicas basales de pacientes pediátricos con cáncer inscritos en la cohorte (n=65)

Variable Cuantitativas	Pacientes con complicación N= 44 (%)	Paciente sin complicación N= 21 (%)	P***
	Mediana (RIQ)		
Edad, años	7.0 (9)	7.24 (6)	0.440
Peso, kg	29.5 (30.7)	19.0 (12.85)	0.104
Talla, cm	130.0 (53.1)	110.0 (32.5)	0.179
Superficie Corporal, m ²	0.87 (0.79)	0.74 (0.49)	0.304
IMC, kg/m ²	16.6 (6.32)	14.82 (3.91)	0.993
Leucocitos mm ³	700 (950)	1300 (1105)	0.025
Neutrófilos mm ³	60.0 (155)	110 (160)	0.172
Monocitos mm ³	20.0 (85)	61.0 (130)	0.082
Hemoglobina, g/dL	8.9 (3.2)	9.1 (2.65)	0.984
Hematocrito, %	26.5 (10.0)	27.1 (7.85)	0.804
Plaquetas, mm ³	39,000 (122,000)	64,500 (99,250)	0.509
VPM, fL	8 (17.8)	1 (4.8)	0.424
ALT, U/L	8 (2.22)	2 (12.5)	0.663
AST, U/L	8.4 (1.45)	8.1 (1.35)	0.541
Fosfatasa Alcalina, U/L	45.0 (72.0)	51.5 (46.5)	0.006
Creatinina, mg/dL	27.0 (28.0)	27.0 (30.5)	0.011
DHL, U/L	149.0 (69.25)	232.0 (191)	0.778
Magnesio, mg/dL	2.0 (0.40)	2.1 (0.25)	0.165
Calcio, mg/dL	8.2 (1.5)	8.55 (0.75)	0.547
Sodio, mg/dL	135.0 (6.0)	137.0 (2.75)	0.097
Potasio, mg/dL	3.8 (0.65)	4.2 (0.83)	0.013
Cloro, mg/dL	101.0 (6.0)	103 (2.75)	0.219
Procalcitonina, ng/mL	1.54 (13.68)	0.6 (3.53)	0.331
PCR, mg/dL	18.3 (33.0)	2.19 (62.4)	0.710
Albúmina sérica, g/dL	3.1 (1.1)	3.3 (0.9)	0.290
Glucosa, mg/dL	104.0 (27.0)	93.0 (19.25)	0.113
BUN, mg/dL	11.9 (12.8)	14.5 (10.7)	0.403
Fibrinógeno, g/L	368.0 (261.5)	474.5 ()	0.216
Albúmina vs Globulina	1.0 (0.4)	1.2 (0.4)	0.227
Temperatura, °C	38.5 (0.7)	38.6 (0.5)	0.217
Calcidiol, ng/mL	14.3 (19.35)	23.36 (21.6)	0.186

*X²; ** Prueba exacta de Fisher, *** U-Mann Whitney. ALT, alanina aminotransferasa; AST, Aspartato transaminasa; BUN, nitrógeno ureico; DHL, Deshidrogenada láctica; IMC, Índice de Masa Corporal; PCR, Proteína C Reactiva; VPM, Volumen Plaquetar Medio.

Las medianas de los niveles de calcidiol en el estado basal fueron de 14.3 ng/mL (RIQ= 19.35) para los pacientes clasificados con una deficiencia de calcidiol que desarrollaron al menos una complicación y 23.4 ng/mL (RIQ= 21.6) para los pacientes que solamente cursaron su hospitalización con neutropenia febril, sin embargo, el análisis no mostró una diferencia ($p= 0.186$), Cuadro 3. Después de categorizar a los pacientes de acuerdo con los niveles de calcidiol, el 63% de los pacientes pediátricos con NF que previo al episodio recibió quimioterapia a base de antraciclinas presento deficiencia de calcidiol, mientras que el 13.8 presento deficiencia severa. El análisis bivariado reveló que los pacientes con deficiencia de calcidiol no mostraron mayor riesgo de presentar complicaciones secundarias a la NF con respecto de aquellos que tenían niveles no deficientes, no obstante, los pacientes con deficiencia severa si mostraron tener mayor riesgo a complicarse (Cuadro 4). En el análisis de otros factores de riesgo, se observó que los pacientes con niveles de creatinina ≥ 1.0 , hipomagnesemia y resultado microbiológico bacteriano también tenían mayor riesgo de complicaciones secundarias a la NF, Cuadro 4.

Cuadro 4. Factores de riesgo a complicaciones de NF en pacientes pediátricos con cáncer (n= 65).

<i>Variable cualitativa</i>	Pacientes con complicación N= 44 (%)	Paciente sin complicación N= 21 (%)	RR [IC95%]
Deficiencia de VD <20	30 (68.2)	11 (52.4)	1.300 [0.894-1.891]
Deficiencia severa de VD <5	8 (17.8)	1 (4.8)	1.369 [1.015-1.848]
Otros factores			
Sexo, masculino	26 (59.1)	11 (52.4)	0.915 [0.647-1.294]
Diagnóstico de leucemia mieloide aguda	37 (84.1)	20 (95.2)	1
Otro LMA	7 (15.9)	1 (4.8)	1.348 [0.975-1.864]
Procedencia			
Otro Edo México	25 (56.8)	8 (38.1)	1
Edo México	19 (43.2)	13 (61.9)	0.784 [0.555-1.107]
Estatus Económico			
Medio	16 (36.4)	8 (38.1)	1
Bajo	29 (64.4)	13 (61.9)	1.024 [0.721-1.456]
Profilaxis filgrastim, sí	12 (27.3)	5 (23.8)	1.059 [0.734-1.508]
Edad, ≥ 12 años	14 (31.8)	3 (14.2)	1.302 [0.966-1.769]
Neutropenia profunda, ≤ 100 mm³	27 (61.4)	10 (47.6)	1.202 [0.841-1.717]
Monocitopenia, ≤ 100 mm³	36 (81.8)	13 (61.9)	1.469 [0.875-2.467]
Trombocitopenia, < 50,000 mm³	25 (56.8)	9 (45.0)	1.161 [0.827-1.629]
ALT ≥ 40 U/L	26 (61.9)	10 (71.4)	0.903 [0.670-1.217]
AST ≥ 40 U/L	13 (31.0)	4 (28.6)	1.028 [0.745-1.419]
Hipocalcemia, ≤ 8.5 mg/dL	28 (63.6)	9 (50.0)	1.182 [0.836-1.671]
Hipocalemia, ≤ 3.5 mg/dL	18 (40.9)	4 (22.2)	1.259 [0.932-1.701]
Hiperfosfatemia, ≥ 340 U/L	1 (3.2)	3 (27.3)	0.317 [0.58-1.743]
Creatinina, ≥ 1.0 mg/dL	6 (2.2)	0 (0.0)	1.553 [1.284-1.877]
Hipomagnesemia, ≤ 1.5 mg/dL	1 (2.2)	0 (0.0)	1.395 [1.190-1.636]
Fiebre alta, ≥ 39.0 °C	8 (2.22)	2 (12.5)	1.200 [0.823-1.749]
Infección documentada, Sí	29 (65.9)	8 (38.1)	1.463 [0.996-2.148]
Resultado microbiológico			
Infección no documentada	15 (34.1)	13 (61.9)	1
Bacteriano	19 (43.2)	2 (9.5)	1.689 [1.165-2.449]
Viral	6 (13.6)	5 (23.8)	0.775 [0.440-1.366]
Fúngico	4 (9.1)	1 (4.8)	1.200 [0.747-1.926]
Inicio de tratamiento empírico, ≥ 60 minutos	19 (61.3)	6 (46.2)	1.203 [0.800-1.810]

LMA, leucemia mieloide aguda; ALT, alanina aminotransferasa; AST, Aspartato transaminasa

Para determinar si la deficiencia severa de calcidiol era un factor de riesgo independiente, el resultado del análisis bivariado fue ajustado mediante un modelo de regresión logística que incluyó a los pacientes con resultado microbiológico bacteriano, el diagnóstico de leucemia mieloide aguda, edad ≥ 12 años e infección documentada. Aunque los niveles ≥ 1 mg/dL de creatinina y la hipomagnesemia fueron significativos en el análisis bivariado se excluyeron del modelo de regresión por inestabilidad de los datos. Después del ajuste, la deficiencia severa de calcidiol no mostro ser un factor de riesgo independiente (OR= 7.65 [IC95%, 0.84 a 69.97]), Cuadro 5.

Cuadro 5. Factores de riesgo independientes a complicaciones de NF en pacientes pediátricos con cáncer (n= 65).

<i>Variable</i>	<i>OR*</i>	<i>IC95%</i>	
		Inferior	Superior
Resultado microbiológico bacteriano	9.58	1.89	48.36
Deficiencia severa de calcidiol	7.65	0.84	69.97
Leucemia mieloide aguda	6.43	0.69	60.18

*Ajustado por resultado microbiológico bacteriano, deficiencia severa de calcidiol, leucemia mieloide aguda, edad ≥ 12 e infección documentada. IC95%, intervalo de confianza al 95%; OR, odds ratio.

9. Discusión

Las complicaciones derivadas de la neutropenia febril son causa importante de morbimortalidad en pacientes pediátricos con enfermedades hematooncológicas tratados con quimioterapia, especialmente cuando se utilizan esquemas con fármacos mielotóxicos como aquellos que incluyen antraciclinas. En este estudio se observó que los niveles deficientes severos de calcidiol presentan mayor riesgo a padecer complicaciones derivadas de la neutropenia febril en pacientes pediátricos con cáncer que recibieron quimioterapia a base de antraciclinas, aunque no de forma independiente. Esta hipótesis no ha sido probada previamente en pacientes oncológicos. No obstante, en pacientes con anemia aplásica que desarrollaron NF, se observó que aquellos con niveles más bajos de vitamina D fueron los que se complicaron hasta fallecer.(73) Interesantemente, cerca de la mitad de los pacientes incluidos en este estudio se complicaron hasta choque séptico. En este sentido, Greulich *et al.*, observaron que los pacientes adultos ingresados a la unidad de cuidados intensivos (UCI) con sepsis tenían niveles significativamente menores de calcidiol en comparación con los pacientes sin sepsis.(74) Asimismo, la deficiencia severa de calcidiol en pacientes pediátricos con choque séptico ingresados en la UCI fue asociada a menor respuesta al tratamiento dentro de las 24 horas posteriores al ingreso.(75) Ebenezer K. *et al.*, asocio el estado sérico de vitamina D con el resultado en niños críticamente enfermos ingresados en la UCI en India y encontraron que el nivel bajo de calcidiol se asociaba a mayor gravedad de la enfermedad, necesidad de ventilación mecánica y uso de vasopresores.(76) En pacientes pediátricos ingresados con infección aguda del tracto respiratorio inferior, los niveles deficientes de vitamina D fueron asociados a dificultad respiratoria con dos veces el riesgo de requerir ventilación mecánica en comparación de los pacientes con niveles suficientes de vitamina D.(77)

Por otro lado, el tratamiento de la NF implica la identificación del agente causal de la fiebre, no obstante, los cultivos microbiológicos requieren de al menos 48 horas y una cantidad suficiente de microorganismo para aislar al agente causal. Debido a que la progresión de la infección en los pacientes con neutropenia puede ser rápida, la administración de antibióticos empíricos de inicio temprano (menos de 1 hora) en el paciente pediátrico oncológico con neutropenia febril se ha vuelto de suma importancia para prevenir las complicaciones.(78)(79)(80) En este estudio, el tiempo de inicio del tratamiento empírico no fue asociado a mayor riesgo de presentar complicaciones derivadas de la NF. Empero, el resultado microbiológico bacteriano si fue asociado de manera independiente al desarrollo de complicaciones secundarias a la NF, esto puede explicarse debido a la multiplicación exponencial de las bacterias.(80) El aumento en el número de bacterias estimula los receptores tipo Toll, presentes en macrófagos y monocitos, que inicia una cascada de señalización que conduce a la conversión de calcidiol a calcitriol, este último activa la síntesis de péptidos antimicrobianos como la catelicidina y la β -defensina.(81)(82) Este hecho, puede explicar porque los pacientes de este estudio con deficiencia severa de calcidiol pueden tener afectado otro componente del sistema inmune innato, además de la falta de neutrófilos. Así, tanto estar infectado por bacterias como la falta de péptidos antimicrobianos podrían explicar el desarrollo de complicaciones de la NF en el paciente pediátrico. En el mismo sentido, 34 de los pacientes que desarrollaron complicaciones presentaron inicialmente colitis neutropénica, dicha afección es una inflamación del colon debida a una alteración de la microbiota, así las bacterias con habilidad de traslocación atraviesan la barrera del tracto gastrointestinal y entran a la circulación sistémica que puede conducir al desarrollo de sepsis y choque séptico ante la disminución de los neutrófilos.(81) En este estudio, dos de cada tres pacientes con NF presentaron complicaciones, la más frecuente fue el choque séptico que evoluciono del diagnóstico inicial de colitis neutropénica o sepsis. Evidencia previa en adultos con cáncer y neutropenia febril indica que la sepsis

es una complicación de la colitis neutropénica. (83)(92) Border *et al.* encontraron que el intestino desempeña un papel importante en el desarrollo del síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica característica del inicio de un choque séptico.(84) Recientemente, se ha demostrado que la respuesta inmune en desequilibrio tiene un papel importante en el desarrollo de colitis neutropénica, al producir y liberar citocinas proinflamatorias que participan en la inflamación intestinal incontrolada.(85) Reich K *et al.* menciona que la deficiencia de calcidiol está relacionada con la desregulación del sistema inmunológico en el intestino, el desequilibrio en el mantenimiento de la integridad de la pared intestinal y la presencia de fugas intestinales.(86) Interesantemente, los resultados de esta cohorte coinciden con lo descrito en 2014 en el HIMFG, ambos estudios muestran que el agente aislado más común en el desarrollo de bacteriemia en niños con NF fue la *E. coli*.(27). En mismo sentido, Siddaiagari S. *et al.*, en un estudio observacional prospectivo en pacientes oncológicos pediátricos con neutropenia febril reportó que el agente causal aislado con mayor frecuencia fue la *E. coli*.(87)

Otro factor identificado que predispone al desarrollo de complicaciones secundarias a NF fue que los pacientes tuvieran una creatinina sérica ≥ 1 mg/dL al momento del diagnóstico de NF; como es conocido la creatinina sérica es un indicador de daño renal.(88) En la UCI, la sepsis y el choque séptico son las principales causas de lesión renal aguda.(89) En esta cohorte el choque séptico fue la complicación más común, por lo que los niveles de creatinina pudieran ser un indicador de que la infección ya está teniendo repercusiones directas sobre la función renal al momento del diagnóstico de NF, previo a las manifestaciones propias del choque.

El segundo resultado microbiológico más común fue de etiología viral, siendo el Rinovirus/Enterovirus el agente causal más frecuente. Koskenvuo M. *et al.*, en su estudio encontró en niños febriles con leucemia que el virus respiratorio más aislado fue el rinovirus.(90) Sin embargo, en este estudio no se observó una asociación de la deficiencia

de vitamina D con la aparición de complicaciones a causa de una infección viral. No obstante, con resultados de la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Estados Unidos se demostró una asociación entre los niveles séricos bajos de vitamina D con el aumento de la frecuencia de infecciones del tracto respiratorio superior.(91)

Este estudio tiene la limitación de tener un tamaño de muestra limitado derivado de que el reclutamiento en parte fue realizado durante el tiempo de pandemia, así como la dificultad de obtener las muestras para la cuantificación de calcidiol.

10. Conclusión

La deficiencia severa aumenta el riesgo de padecer complicaciones secundarias a NF, sin embargo, no es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de complicaciones secundarias a la NF.

El resultado microbiológico bacteriano es un factor de riesgo independiente para padecer complicaciones secundarias a la NF.

11. Referencias

1. D C-G, A G, M H-G, A J-J, L S, G B, et al. Different types of cancer in children and their treatments in a Mexican pediatric hospital. *Acta Pediatr Mex* [Internet]. 2009;30(6):299–304. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2009/apm096c.pdf>
2. Lyon FI. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018. [Internet]. 2018. Available from: <http://globocan.iarc.fr/>
3. Ramírez Wurttemberger O. Información y Cáncer infantil. *Colomb Med* [Internet]. 2016;47(2):74–5. Available from: <https://medes.com/publication/113957>
4. OMS. Cáncer Infantil [Internet]. 2021. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>
5. Salud S de, Salud S de P y P de la, Epidemiología DG de. REGISTRO DE CÁNCER EN NIÑOS Y ADOLESCENTES [Internet]. Gobierno de México. 2019. p. 21–35. Available from: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/632369/RNCA_2019.pdf
6. Fernández-Plaza S, Sevilla J, Madero L. Tratamiento del cáncer en pediatría: estado actual y expectativas futuras. *Pediatr Integr* [Internet]. 2004;8(4):5001–10. Available from: [https://pediatria9.webnode.com.ar/_files/200000022-13f9615eeb/Cancer_tratamiento_expectativas\(1\).pdf](https://pediatria9.webnode.com.ar/_files/200000022-13f9615eeb/Cancer_tratamiento_expectativas(1).pdf)
7. Ward Elizabeth, DeSantis Carol, Robbins Anthony, Kohler Betsy JA. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA CANCER J CLIN* [Internet]. 2014;64(2):83–103. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24488779/>
8. Vargas P. L. Cáncer en pediatría: Aspectos generales. *Rev Chil pediatría* [Internet]. 2000 Jul [cited 2022 May 21];71(4):283–95. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062000000400002&lng=en&nrm=iso&tlng=en
9. García Guirola D, García Pérez D, Gómez Rodríguez M, Peraza Pons D. Anthracyclines: etiopathogenic basis of their cardiotoxicity. *Med Es* [Internet]. 2022;1(2). Available from: <http://revmedest.sld.cu/index.php/medest/article/view/24/33>
10. Menna P, Recalcati S, Gaetano AE, Ae C, Minotti G. An introduction to the metabolic determinants of anthracycline cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol* [Internet]. 2007;7:80–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17652809/>
11. Pommier Y, Leo E, Zhang H, Marchand C. DNA Topoisomerases and Their Poisoning by Anticancer and Antibacterial Drugs. *Chem Biol*. 2010 May 28;17(5):421–33.
12. Romero Gutiérrez D, Refugio Vázquez A, Alexandra del Castillo Paulino A. Interventions in the administration of high-risk drugs: cytotoxics. *Rev CONAMED* [Internet]. 2020;25(4):193–6. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7683574>

13. Casaus L, Michelena M, Sarmiento S, Brito R. Appearance of febrile neutropenia episodes after cytostatic therapy on Oncology patients. *Rev Cuba Farm [Internet]*. 2009;43(4):68–73. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0034-75152009000400008
14. J V-N, O C-M, G C-H, G R-I, M P-C, R R-R. Adverse Drug Reactions Associated with Anthracyclinebased Chemotherapy in Mexican Cancer Pediatric Patients: Cohort Study. *Clin Sci*. 2020;2:9–17.
15. Vega EM, De Juan A, García Almudena, López José M, López Carlos , López Ana RF y RJ. ASPECTOS PSICOLÓGICOS DE LA TOXICIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA. *PSICOONCOLOGÍA [Internet]*. 2004;1(2–3):137–50. Available from: https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/documentacion/psicooncologia/numero2_3_vol1/capitulo12.pdf
16. Prada M, Gastelbondob R, Gonzalezb LE, Espitalettac Z, Garcés S. NEFROTOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA. *Arch Lat Nefr Ped [Internet]*. 2011;11(3):112–35. Available from: <https://www.alanepe.org/wp-content/uploads/2019/10/ALANEPE-2011-3.pdf#page=19>
17. J. Ferreiro, J.L. García, R. Barceló IR. Adverse effects of treatment chemotherapy. *Gac Med Bilbao*. 2003;100(39):69–74.
18. Sanz Rubiales, A., del Valle Rivero, M. L., Garavís Vicente, M., Rey Castro, P., Centeno Cortés, C., Hernansanz de la Calle, S., & López-Lara Martín F. Chemotherapy and palliation in patients with advanced cancer. *An Med interna*. 2000;17(8):424–44.
19. Ruiz-Mori E, Ayala-Bustamante L, Burgos-Bustamante J. Chemotherapy induced heart failure. *RevSoc Peru Med Interna*. 2016;29(2):50–64.
20. Sobrevilla Calvo P, Sobrevilla Moreno N, OchoaCarrillo F. Neutropenia inducida por quimioterapia: el punto de vista del oncólogo. *Gac Mex Oncol [Internet]*. 2016;15(6):344–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665920116300876>
21. Hernández Santillan GA, Eyzaguirre Zapata R SZJ. Neutropenia febril posterior a quimioterapia de consolidación en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 2008-2010. *Rev cuerpo méd HNAAA*. 2011;4(2):99–102.
22. Pérez-López E, Guijo AR. Protocolo de manejo clínico de la neutropenia asintomática y febril. *Medicine [Internet]*. 2016;12(21):Medicine. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541216302001>
23. Santolaya M, Contardo V, Torres J, López-Medina E, Rosanova M, Álvarez A, et al. Management of episodes of febrile neutropenia in children with cancer. Consensus of the Latin American Society of Pediatric Infectious Diseases 2021. *Rev Chil infectología [Internet]*. 2021;38(6):857–909. Available from: https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-10182021000600857&script=sci_arttext
24. Guzman P, Ruiz J. Neutropenia febril en Pediatría: ¿ qué punto de corte usar? *Pediatría (Santiago) [Internet]*. 2012;45(3):195–202. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120491215300173>

25. Schwartzberg LS. Neutropenia: Etiology and Pathogenesis. *Clin Cornerstone*. 2006 Jan 1;8(SUPPL. 5):S5–11.
26. Klustersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. In: *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. Oxford Academic; 2004 [cited 2022 May 29]. p. S32–7. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/383050>
27. Avilés-Robles M, González C, Ojeda-Diezbarroso K, Dorantes-Acosta E, Bradford JE, Johnson KM, et al. Bloodstream infections and inpatient length of stay among pediatric cancer patients with febrile neutropenia in Mexico City. / *Am J Infect Contro* [Internet]. 2014;42:1235–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0196655314010001>
28. White L, Ybarra M. Neutropenic fever. Vol. 32, *Emergency Medicine Clinics of North America*. Elsevier; 2014. p. 549–61.
29. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America [Internet]. Vol. 52, *Clinical Infectious Diseases*. 2011. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/52/4/e56/382256>
30. Paganini H, Álvarez M, Araña Rosaínz MDJ, Arteaga Bonilla R, Bonilla A, Caniza M, et al. Diagnosis and treatment of febrile neutropenia in pediatric cancer patients. Consensus of the Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev chil infectol* [Internet]. 2011;28(1):10–38. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0716-10182011000400003&script=sci_arttext&tIng=en
31. Rivera-Salgado D, Valverde-Muñoz K, Ávila-Agüero ML. Febrile neutropenia in cancer patients: management in the emergency room. *Rev chil infectol* [Internet]. 2018;35(1). Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0716-10182018000100062&script=sci_arttext&tIng=n
32. Carmona Bayonas A, Herrero Martínez JA, Martínez García J, Marín Vera M, Heras González M, Navarrete Montoya A. Neutropenia febril: análisis de los factores pronósticos y el tratamiento adaptado al riesgo. *Oncol*. 2006;29(5):206–18.
33. Patel K, West HJ. Febrile Neutropenia. *JAMA Oncol* [Internet]. 2017;3(12):1751. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28750112/>
34. González-Barca E, Fernández-Sevilla A, Carratalá J, A. S. Prognostic factors influencing mortality in cancer patients with neutropenia and bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 1999;18(8):539–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10517190/>
35. Kuderer N, DC D, J. C, LE. C, GH. L. Mortality, Morbidity, and Cost Associated with Febrile Neutropenia in Adult Cancer Patients. *Am Cancer Soc* [Internet]. 2006;106(10):2258–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16575919/>
36. M.L D. Neutropenic enterocolitis. *Curr Opin Gastroenterol* [Internet]. 2006;22(1):44–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16319675/>
37. M G, G M, K H, R C, S B, C Z. Abdominal infections in patients with acute

- leukaemia: a prospective study applying ultrasonography and microbiology. *Br J Haematol* [Internet]. 2002;117(2):351–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11972517/>
38. P M, B M, R. U, O B J. Microbiological Profile of Blood Stream Infections in Febrile Neutropenic Patients at a Tertiary Care Teaching Hospital in Rishikesh, Uttarakhand. *J Lab Physicians* [Internet]. 2020;12(2):147–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32905287/>
 39. RC H, Balk R, Cerra F, Dellinger R. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies In Sepsis. *Iccp/sccm Consens Conf*. 1995;101(6):1644–55.
 40. J. J. Pathophysiology of sepsis. *Am J Heal Syst Pharm* [Internet]. 2002;59(1):53–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11885412/#:~:text=The roles of inflammation and, and either leukocytosis or leukopenia.>
 41. L A, J C, J V, M A, A C, J C, et al. Management of Infection and Febrile Neutropenia in Patients with Solid Cancer. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2015;35(7):451–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26279208/>
 42. V. K. Vitamin D metabolism. *Vnitr Lek* [Internet]. 2012;58(5):400–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22716179/>
 43. Volmer DA, Mendes LR SC. Analysis of vitamin D metabolic markers by mass spectrometry: current techniques, limitations of the “gold standard” method, and anticipated future directions. *Mass Spectrom Rev* [Internet]. 2015;34(1):2–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24318020/>
 44. Holick M. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2004;79(3):362–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14985208/>
 45. Reyes Reyes E, Hernández Torres R. La vitamina D como elemento terapéutico en las enfermedades inmunológicas Vitamin D as a therapeutic element in immunological diseases. *Rev Elec Dr Zoilo E Mar Vidaurreta* [Internet]. 2015;40(12). Available from: <http://revzoilomarinellosld.sld.cu/index.php/zmv/article/view/388>
 46. E M. Vitamin D. *EMC - Pediatría* [Internet]. 2010;45(3):1–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1245178910701682>
 47. Gröber U, Spitz J, Reichrath J, Kisters K, Holick M. Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol* [Internet]. 2013;5(3):331–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24516687/>
 48. Bover J, Egido J, Fernández-Giráldez E, Praga M, Solozábal-Campos C, Torregrosa J, et al. Vitamin D, vitamin D receptor and the importance of its activation in patients with chronic kidney disease. *Nefrol* [Internet]. 2015;35(1). Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952015000100004
 49. Bikle D. Nonclassic Actions of Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009;94(1):26 –34. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471489210000378?casa_token=GbyJS95zhMAAAAAA:c1XKyy8q88TmbgB5xZnBOeTWy_FshB00GiuXdA5loGcLi

N-b_JO6I8-RWW4G2CvH0uaFeWz-v0bM

50. Volmer D, Mendes L, Stokes C. Analysis of vitamin D metabolic markers by mass spectrometry: current techniques, limitations of the “gold standard” method, and anticipated future directions. *Mass Spectrom Rev*. 2015;34(1):2–23.
51. Smolders J, Thewissen M, Damoiseaux J. Control of T cell activation by vitamin D. *Nat Immunol* [Internet]. 2011;12(1):3–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21169995/>
52. M C, M S, E V, H H. Interspecies cathelicidin comparison reveals divergence in antimicrobial activity, TLR modulation, chemokine induction and regulation of phagocytosis. *Sci Rep* [Internet]. 2017;19(7):1–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28102367/>
53. S C, E F, B M, A M, T M, D M, et al. The human cathelicidin LL-37 has antiviral activity against respiratory syncytial virus. *PLoS One* [Internet]. 2013;8(8):1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24023689/>
54. M B, M S, S P, A T, D N, G B. Fungicidal activity of five cathelicidin peptides against clinically isolated yeasts. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(5):950–9.
55. Cauchard S, Goux D, Grötzinger J, Leippe M, Laugier C, Cauchard J. Killing of Trypanozoon Parasites by the Equine Cathelicidin eCATH1. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2016;60(5):2610–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26824936/>
56. Amado Diago CA, García-Unzueta MT, Cármen Fariñas M, Antonio Amado J. Antibióticoshumanosmoduladosporcalcitriol:nuevosaspectosfisiopatológicosdelahipovitaminosisD. *EndocrinolNutr* [Internet]. 2016;63(2):87–94. Available from: <https://www.elsevier.es/en-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-antibioticos-humanos-modulados-por-calcitriol-S1575092215002764#bib0355>
57. Diago CAA, García-Unzueta MT, del Carmen Fariñas M, Amado JA. Antibióticos humanos modulados por calcitriol: nuevos aspectos fisiopatológicos de la hipovitaminosis. *D Endocrinol y Nutr* [Internet]. 2016;63(2):87–94. Available from: https://scholar.google.com/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=Antibióticos+humanos+modulados+por+calcitriol%3A+nuevos+aspectos+fisiopatológicos+de+la+hipovitaminosis+D&btnG=
58. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. 2010;10(4):482–96. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471489210000378?casa_token=GbyJS95zhMAAAAAA:c1XKyy8q88TmbgB5xZnBOeTWy_FshB00GiuXdA5loGcLiN-b_JO6I8-RWW4G2CvH0uaFeWz-v0bM#bib21
59. Piemonti L, Monti P, Sironi M, Fraticelli P, Leone BE, Dal Cin E, et al. Vitamin D 3 Affects Differentiation, Maturation, and Function of Human Monocyte-Derived Dendritic Cells. *J Immunol* [Internet]. 2000 May 1 [cited 2022 May 25];164(9):4443–51. Available from: <https://www.jimmunol.org/content/164/9/4443>
60. Colotta F, Jansson B, Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *J Autoimmun* [Internet]. 2017;85:78–97. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841117304638>

61. Soruri K H Gieseler AR, Peters JH, Gieseler RKH SA, Hinrich Peters J. ,25-Dihydroxyvitamin D3 Exerts Opposing Effects to IL-4 on MHC Class-II Antigen Expression, Accessory Activity, and Phagocytosis of Human Monocytes. *Scand J Immunol.* 1993;38:535–40.
62. Sadeghi K, Wessner B, Laggner U, Ploder M, Tamandl D, Friedl J, et al. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur J Immunol [Internet].* 2006;36(2):361–70. Available from: www.eji.de
63. Subramanian K, Bergman P, Henriques-Normark B. Vitamin D Promotes Pneumococcal Killing and Modulates Inflammatory Responses in Primary Human Neutrophils. *Rev Immun innata [Internet].* 2017;9(4):375–86. Available from: https://scholar.google.com/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=Vitamin+D+Promotes+Pneumococcal+Killing+and+Modulates+Inflammatory+Responses+in+Primary+Human+Neutrophils&btnG=#d=gs_cit&t=1652738467294&u=%2Fscholar%3Fq%3Dinfo%3ARrdcvYhbsG8J%3Ascholar.google.com%2F
64. Aspinall POL& NS& DS& R. How important is vitamin D in preventing infections? *Int Osteoporos Found Natl Osteoporos Found.* 2013;24:1537–53.
65. v
66. Wu S, Liao AP, Xia Y, Chun Li Y, Li J-D, Sartor RB, et al. Vitamin D receptor negatively regulates bacterial-stimulated NF-κB activity in intestine. *Am J Pathol [Internet].* 2010 [citado el 14 de diciembre de 2023];177(2):686–97. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20566739/>
67. Kawaura A, Takeda E, Tanida N, Nakagawa K, Yamamoto H, Sawada K, et al. Inhibitory effect of long term 1.ALPHA.-hydroxyvitamin D3 administration on Helicobacter pylori infection. *J Clin Biochem Nutr [Internet].* 2006;38(2):103–6. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jcbrn/38/2/38_2_103/_article/-char/ja/
68. McNally JD, Menon K, Chakraborty P, Fisher L, Williams KA, Al-Dirbashi OY, et al. The association of vitamin D status with pediatric critical illness. *Pediatrics [Internet].* 2012 [citado el 14 de diciembre de 2023];130(3):429–36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22869837/>
69. Flores M, María L, Romero S, Macías N, Lozada A, Díaz E, et al. Concentraciones séricas de vitamina D en niños, adolescentes y adultos mexicanos. Resultados de la ENSANUT 2006 [Internet]. *Insp.mx.* [citado el 14 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://www.insp.mx/images/stories/Centros/cinys/Docs/111202_ReporteVitaminaD.pdf
70. M F, L S-R, N M, A L, E D, S B. Concentraciones séricas de vitamina D en niños, adolescentes y adultos mexicanos. Resultados de la ENSANUT 2006 [Internet]. 2006. Available from: https://www.insp.mx/images/stories/Centros/cinys/Docs/111202_ReporteVitaminaD.pdf
71. Kuby D. No Title.
72. World medical association declaration of Helsinki: Ethical principles for medical

research involving human subjects. JAMA [Internet]. 2013 [citado el 14 de diciembre de 2023];310(20):2191. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24141714/>

73. Gupta V, Kumar V, Singh SK. Low vitamin D levels are associated with an adverse clinical outcome in febrile neutropenia. J Pediatr Hematol Oncol [Internet]. 2016 [citado el 14 de diciembre de 2023];38(3):202–4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26583614/>
74. Sankar J, Ismail J, Das R, Dev N, Chitkara A, Sankar MJ. Effect of severe vitamin D deficiency at admission on shock reversal in children with septic shock: A prospective observational study. J Intensive Care Med [Internet]. 2019 [citado el 14 de diciembre de 2023];34(5):397–403. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28335672/>
75. Martens P-J, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu C. Vitamin D's effect on immune function. Nutrients [Internet]. 2020 [citado el 14 de diciembre de 2023];12(5):1248. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/5/1248>
76. Ebenezer K, Job V, Antonisamy B, Dawodu A, Manivachagan MN, Steinhoff M. Serum vitamin D status and outcome among critically ill children admitted to the pediatric intensive care unit in south India. Indian J Pediatr [Internet]. 2016 [citado el 14 de diciembre de 2023];83(2):120–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26187509/>
77. Cebey-López M, Pardo-Seco J, Gómez-Carballa A, Martín-Torres N, Rivero-Calle I, Justicia A, et al. Role of vitamin D in hospitalized children with lower tract acute respiratory infections. J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet]. 2016 [citado el 14 de diciembre de 2023];62(3):479–85. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26465790/>
78. Amado VM, Vilela GP, Queiroz A Jr, Amaral ACK-B. Effect of a quality improvement intervention to decrease delays in antibiotic delivery in pediatric febrile neutropenia: A pilot study. J Crit Care [Internet]. 2011 [citado el 29 de noviembre de 2023];26(1):103.e9-103.e12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20619598/>
79. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis [Internet]. 2002 [citado el 30 de noviembre de 2023];34(6):730–51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11850858/>
80. Monod J. The growth of bacterial cultures. Annu Rev Microbiol [Internet]. 1949;3(1):371–94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.mi.03.100149.002103>
81. Dash KR, Panda C, Das HS, Mishra D, Behera SK, Parida PK, et al. Association of vitamin D level with disease severity and quality of life in newly diagnosed patients of ulcerative colitis: A cross-sectional analysis. Cureus [Internet]. 2021 [citado el 1 de diciembre de 2023];13(7). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34430097/>
82. Amado Diago CA, García-Unzueta MT, Fariñas M del C, Amado JA. Antibióticos humanos modulados por calcitriol: nuevos aspectos fisiopatológicos de la hipovitaminosis D. Endocrinol Nutr [Internet]. 2016 [citado el 2 de diciembre de 2023];63(2):87–94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26654424/>
83. Machado NO. Neutropenic enterocolitis: A continuing medical and surgical challenge.

- N Am J Med Sci [Internet]. 2010 [citado el 3 de diciembre de 2023];2(7). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22558577/>
84. Border JR, Hassett J, Laduca J, Seibel R, Steinberg S, Mills B, et al. The gut origin septic states in blunt multiple trauma (ISS = 40) in the ICU. *Ann Surg* [Internet]. 1987 [citado el 4 de diciembre de 2023];206(4):427–48. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3116956/>
 85. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* [Internet]. 1991 [citado el 5 de diciembre de 2023];325(13):928–37. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1881418/>
 86. Reich KM. Vitamin D improves inflammatory bowel disease outcomes: Basic science and clinical review. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 [citado el 6 de diciembre de 2023];20(17):4934. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24803805/>
 87. Siddaiahgari S, Manikyam A, Kumar K, Rauthan A, Ayyar R. Spectrum of systemic bacterial infections during febrile neutropenia in pediatric oncology patients in tertiary care pediatric center. *Indian J Cancer* [Internet]. 2014 [citado el 7 de diciembre de 2023];51(4):403. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26842136/>
 88. Bailey D, Phan V, Litalien C, Ducruet T, Mrouani A, Lacroix J, et al. Risk factors of acute renal failure in critically ill children: A prospective descriptive epidemiological study. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2007 [citado el 1 de diciembre de 2023];8(1):29–35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17251879/>
 89. Bilgili B, Haliloglu M, Cinel I. Sepsis and acute kidney injury. *Turk J Anesth Reanim* [Internet]. 2014 [citado el 8 de diciembre de 2023];42(6):294–301. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27366441/>
 90. Koskenvuo M, Möttönen M, Rahiala J, Saarinen-Pihkala UM, Riikonen P, Waris M, et al. Respiratory viral infections in children with leukemia. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2008 [citado el 9 de diciembre de 2023];27(11):974–80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18833026/>
 91. 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* [Internet]. 2009 [citado el 10 de diciembre de 2023];169(4):384. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19237723/>
 92. Starnes HF, Moore FD, Mentzer S, Osteen RT, Steele GD, Wilson RE. Abdominal pain in neutropenic cancer patients. *Cancer Patients*. American Cancer Society [Internet]. 1986;57(3):616–21. Disponible en: [https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-0142\(19860201\)57:3%3C616::AID-CNCR2820570337%3E3.0.CO;2-4](https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-0142(19860201)57:3%3C616::AID-CNCR2820570337%3E3.0.CO;2-4)



ANEXO 1

**Hospital Pediátrico de México Federico Gómez
Departamento de Hemato-Oncología**



Carta de Consentimiento Informado

“Utilidad pronóstica de los niveles séricos de calcidiol y catelicidina 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 Pediátrico 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) y de catelicidina en sangre pueden contribuir al desarrollo de enfermedades infecciosas.

En este estudio, nosotros queremos conocer si los niveles en sangre tanto de calcidiol como

de catelicidina pueden identificar a los niños con predisposición a padecer neutropenia febril después de recibir quimioterapia 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 Pediátrico 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 y catelicidina.

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 y catelicidina 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 Pediátrico 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 Pediátrico 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 Pediátrico 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 Pediátrico 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

ANEXO 2



**Hospital Pediátrico de México Federico Gómez
Departamento de Hemato-Oncología**

Asentimiento Informado

Para participar en un estudio de investigación médica.

(Niños de 7 a 16 años)



“Utilidad pronóstica de los niveles séricos de calcidiol y catelicidina 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 y una sustancia llamada catelicidina 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 y de catelicidina 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 “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 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 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

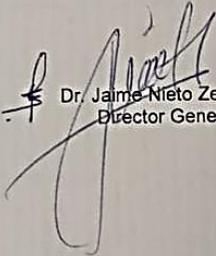
Dr. Miguel Ángel Palomo Colli
Departamento de Hemato-Oncología
Presente

Informo a usted, que los Comités de Investigación, Ética en Investigación y Bioseguridad, después de haber revisado su protocolo HIM-2021-004 titulado "Utilidad pronóstica de los niveles séricos de calcidiol y catelicidina para predecir la aparición de episodios de neutropenia febril en niños que reciben quimioterapia a base de antraciclinas", han emitido el dictamen de:

APROBADO

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

Atentamente


Dr. Jaime Nieto Zermeño
Director General

Con copia:
Dr. Juan Garduño Espinosa. Director de Investigación.

JNZ/JGE/MSG/vzn




Dr. Márquez 162, Col. Doctores, CP. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.
Tel: (55) 5228 9917 ext. 2315 y 4322 <https://www.gob.mx/salud/himfg>

