



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza

Catelicidina como factor de riesgo asociado al
desarrollo de neutropenia febril en pacientes
pediátricos con cáncer que reciben quimioterapia
citotóxica

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:

KEVIN LEONARDO GONZÁLEZ ALONSO

JURADO DE EXAMEN:

DIRECTOR: DR. OSVALDO DANIEL CASTELÁN MARTÍNEZ

ASESOR: DR. GUSTAVO VIDAL ROMERO

ASESORA: M. en C. ANA KAREN RUIZ RODRÍGUEZ

SINODAL: DRA. LIZETT CASTREJON DELGADO

SINODAL: QFB. JACQUELINE GONZALEZ CERVANTES



CIUDAD DE MÉXICO, 2024



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 su completo apoyo en la realización de este proyecto, su interés y preocupación por impulsarme justo en los momentos en los que lo necesité, por recordarme lo importante que es entender lo que las palabras están diciendo, también por el tiempo y paciencia invertidos en lo que hoy es mi tesis y por el conocimiento que me servirá a mejorar como profesionalista, así como por transmitirme su pasión por la investigación.

A la M. en C. Ana Karen Ruíz Rodríguez por los momentos de duda, en los cuales con gusto supo esclarecer con la mayor amabilidad posible, por transmitirme sus conocimientos y orientarme.

Finalmente, a la Dirección General de Asuntos del Personal Académico a través del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT-IN217321) que brindó el apoyo financiero para la realización del proyecto de investigación.

Dedicatoria

A mis padres los cuales fueron pilares fundamentales para llegar al cierre de este ciclo, a mi padre por enseñarme que esforzarse y tener confianza en el conocimiento adquirido tienen sus recompensas, también por acompañarme día a día desde el cielo, a mi madre por el amor incondicional, transmitirme valores, confianza en mí, amabilidad, ayudarme en los momentos de crisis, acompañarme en noches de desvelo, por ser tan empática y por siempre estar presente resolviendo.

A mis hermanos que tuvieron que tolerar mi mal humor y todo el tiempo me inyectaron buena vibra, amor, comprensión y lealtad. También a mi mascota Lucas, que llegó a alegrar mis días y motivarme en el momento más oscuro.

A mis amigos, que sí bien fueron parte indispensable del día a día en las clases, también me brindaron compañía, lealtad, hermandad y confianza suficiente para permanecer en mi vida, me gustaría destacar a Carla Reyes, Kiara Martínez, Viridiana Reséndiz, Daniela Magaña, Martín Sánchez, Raquel Antón, Adriana Arteaga y Elízabet León.

Finalmente, a Jair Zaragoza quién ha sido parte fundamental en mi vida, también un impulsor y una fuente inmensa de motivación.

Índice

Introducción.....	5
1 Marco teórico.....	6
1.1 Cáncer pediátrico.....	6
1.2 Tratamiento del cáncer pediátrico.....	7
1.3 Reacciones Adversas Hematológicas (RAH).....	12
1.4 Neutropenia febril en pacientes pediátricos.....	13
1.5 Complicaciones de la neutropenia febril.....	14
1.6 Catelicidina.....	16
2 Planteamiento del problema.....	21
3 Hipótesis.....	22
4 Objetivos.....	22
4.1 Objetivos específicos.....	22
5 Material y Métodos.....	23
5.1 Diseño de estudios y universo.....	23
5.1.1 Criterios de inclusión.....	23
5.1.2 Criterios de exclusión.....	23
5.1.3 Criterios de eliminación.....	23
5.2 Variables.....	24
5.3 Procedimiento.....	25
5.3.1 Determinación de las concentraciones plasmáticas de catelicidina.....	26
5.4 Análisis estadístico.....	28
6 Resultados.....	31
7 Discusión.....	36
8 Conclusiones.....	43
9 Referencias.....	44

Introducción

La neutropenia febril (NF) es una reacción adversa hematológica común en el paciente con cáncer que recibe quimioterapia citotóxica, se caracteriza por la presencia de fiebre posterior al tratamiento generada por alguna infección en combinación con una disminución del número de neutrófilos circulantes que condiciona a los pacientes a padecer complicaciones como la sepsis y el choque séptico que ponen en riesgo su vida.

La catelicidina pertenece a un grupo de péptidos primitivos con actividad antimicrobiana de amplio espectro contra bacterias, virus parásitos y hongos; uno de sus principales promotores de síntesis es la vitamina D, mediante la unión intracelular con su receptor VDR. El interés por el estudio de la catelicidina en pacientes pediátricos con cáncer surge de investigaciones previas las cuales demuestran que el péptido tiene funciones en la inmunidad innata al poseer actividad directa corrosiva en las membranas de múltiples agentes patógenos como servir de puente con la inmunidad adquirida mediante su actividad quimiotáctica.

Debido a lo anterior, se sugiere continuar con las investigaciones para conocer el potencial de la catelicidina como un biomarcador de factor de riesgo en pacientes inmunocomprometidos. Así, el propósito de este estudio fue determinar si los niveles bajos de catelicidina previos al inicio de la quimioterapia citotóxica se asocian con la aparición de NF en pacientes pediátricos.

1 Marco teórico

1.1 Cáncer pediátrico

En numerosos países el cáncer es la principal causa de muerte por enfermedad en pacientes pediátricos mayores de un año, solo por detrás de los accidentes.¹

En México, se reportaron un aproximado de 156.9 casos nuevos por millón de niños en el 2012, extrapolando a nuestros días esta incidencia representa 6 mil casos de cáncer pediátrico cada año.²

El cáncer pediátrico difiere de los tipos de cáncer observados en adultos y en consecuencia el abordaje terapéutico es distinto (Cuadro 1), los más comunes son la leucemia (30 a 50%), los linfomas (17.1%), los tumores del Sistema Nervioso Central (11.9%) y el restante corresponde a diversos tumores sólidos. El Instituto Mexicano de Seguro Social (IMSS) reporta atender 2500 casos de cáncer en pacientes pediátricos anualmente, con 22% de muertes.¹⁻³

Cuadro 1. Diferencias del cáncer pediátrico y el cáncer en adultos

Parámetro	Pacientes pediátricos	Pacientes adultos
Sitio	Tejidos	Órganos
Estadio en el momento del diagnóstico	80 % diseminado	Localizado
Detección temprana	Habitualmente accidental	Mejora con educación y tamizaje
Tamizaje	Difícil	Adecuado
Respuesta	La mayoría responde a quimioterapia	Menor respuesta a quimioterapia
Prevención	Improbable	80% prevenible

Tomado de la Organización Panamericana de la Salud ⁴

Uno de los factores más relevantes que afecta la sobrevida es el socioeconómico, ya que en países con ingresos altos se tiene una sobrevida, a 5 años, de más del

80% y en países con ingresos bajos, se alcanza hasta un 20%.¹ Sin embargo, en México, de acuerdo a los datos del Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia la supervivencia se encuentra en el 56%.^{2,5} Estas diferencias tienen su origen en la falta de diagnóstico, los diagnósticos incorrectos o tardíos, las dificultades para acceder a la atención sanitaria, el abandono del tratamiento, la muerte por toxicidad y las mayores tasas de recaídas.^{1,3}

1.2 Tratamiento del cáncer pediátrico

El abordaje terapéutico contra el cáncer es individualizado y depende de la localización, la velocidad de crecimiento así como de su capacidad de metástasis, en general, las estrategias de tratamiento incluyen quimioterapia, inmunoterapia, terapia dirigida, radioterapia, cirugía, o combinaciones de estas.⁶⁻⁷

Para conocer la gravedad del cáncer es necesario estadificar la enfermedad, existen 4 formas de realizarse ⁸:

- Clínica: estimación con base en los resultados de los exámenes de laboratorio e imagenología (radiografías, tomografías, biopsias, biometría hemática, etc.),
- Patológica: estimación con base en los resultados anteriores y durante una intervención quirúrgica,
- De terapia postoperatoria: estimación posterior al primer tratamiento empleado,

- Reestadificación: estimación posterior a la reaparición del cáncer o alguna evolución en crecimiento o propagación, cuando las células cancerosas no se eliminaron por completo.

Para el cáncer en la etapa pediátrica, es conveniente realizar la estadificación según el tipo de cáncer, ya que existen diferencias entre aquellos que son sistémicos y los que forman tumores.⁶⁻¹⁰ Por ejemplo, para los tumores sólidos, el sistema TNM del *American Joint Committee on Cancer*, se basa en el tamaño o extensión del tumor (T), propagación a los nódulos linfáticos (N) y metástasis a otros órganos o tejidos (M), clasifica la enfermedad del estadio 1 al 4, en donde el número mayor indicará la gravedad de la enfermedad.⁹

La mayoría de los sistemas de estadificación del cáncer emplean la misma numeración 1 a 4, por lo que siguen la misma lógica que el TNM, a mayor valor mayor peligrosidad; en las regiones de bajos recursos, muchas veces solo mencionan sí el tumor se encuentra localizado o metastásico.¹⁰

Si el cáncer es diagnosticado en los primeros estadios, el tratamiento comúnmente incluye a la cirugía y la radioterapia, mientras que en estadios avanzados que involucran la metástasis se emplean tratamientos sistémicos como la quimioterapia, así como tratamientos emergentes que incluyen la inmunoterapia la cual tiene como objetivo estimular al sistema inmune a erradicar las células cancerosas.⁷⁻¹⁰

Dentro de la quimioterapia existen dos grandes grupos, la quimioterapia citotóxica cuyo objetivo es conducir a la muerte celular y la quimioterapia citostática que

detiene o retrasa la multiplicación celular sin llegar a destruirla.¹¹⁻¹² Ejemplos de los tipos de quimioterapia, así como el grupo a que pertenecen y su mecanismo de acción se muestra en el Cuadro 2.

Otra forma de clasificar a la quimioterapia incluye, la quimioterapia dirigida, la cual utiliza fármacos especializados para identificar e inducir la muerte de las células cancerosas. Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales como el trastuzumab y el cetuximab, bloquean al receptor del factor de crecimiento epidérmico y en consecuencia reducen la proliferación celular.^{13,15} En contraste, la quimioterapia no dirigida tiene el inconveniente de dañar tanto a células cancerígenas como a las sanas, lo cual da como resultado la aparición de reacciones adversas a la quimioterapia. En especial, las células de rápido crecimiento como son las del tracto gastrointestinal, los espermatozoides, los folículos pilosos y las células hematológicas, son las más propensas a ser afectadas.¹⁴

Cuadro 2. Clasificación de los medicamentos quimioterapéuticos y su mecanismo de acción.

Grupo	Subgrupo	Ejemplo	Mecanismo de acción
Citotóxicos			
Agentes alquilantes	Derivados de la mostaza nitrogenada	Ciclofosfamida, ifosfamida, mecloretamina, melfalán	Lesionan el ADN, mediante alquilación de las bases nitrogenadas y otros nucleófilos presentes en la célula
	Nitrosoureas	Carmustina, lomustina, estreptozocina	Alteran la replicación celular, la transcripción del ARNm, mitosis y síntesis proteica.
	Tetrazinas, Triazenos	Dacarbazina, temozolomida	
	Etilenoiminas	Tiotepa, altretamina	
Antibióticos	Derivados del platino	Cisplatino, carboplatino, oxaliplatino	Unión al ADN, afectando la transcripción y replicación.
	Antraciclinas	Doxorrubicina, daunorrubicina, mitoxantrona	Unión al ADN, alteran la replicación y transcripción, inhibición de la topoisomerasa II.
	Otros	Bleomicina, mitomicina C, dactinomicina	Alteran la membrana celular por unión a proteínas. Formación de radicales libres, los cuáles dañan al ADN
Antimetabolitos	Análogos del ácido fólico (antifolatos)	Metotrexato, raltitrexed	
	Análogos de las pirimidinas	Fluorouracilo, floxuridina, citarabina, gemcitabina,	Mimetizan los componentes intermediarios del metabolismo celular, generando daño en los ácidos nucleicos.
	Análogos de las purinas	Fludarabina, mercaptopurina	Acción principal sobre tumores de rápido crecimiento.
	Derivados de la la camptotecina	Topotecan, irinotecan	

Epipodofilotoxinas		Etopósido, tenipósido	
Inhibidores de la mitosis	Alcaloides de la vinca	Vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina	Interfieren en los microtúbulos durante la metafase. Interfiere en la fase S del ciclo celular.
	Taxoides o Taxanos	Paclitaxel, docetaxel	Promueven la formación de microtúbulos, lo cual bloquea la mitosis.
Misceláneo	Inhibidor de precursores celulares	L-asparaginasa	Enzima que elimina la asparagina, aminoácido esencial para el crecimiento celular
		Hidroxiurea	Inhibe la replicación celular, ataque a la ribonucleótido reductasa
Citostáticos			
Inhibidores de la angiogénesis		Bevacizumab, cediranib	Interferencia con la angiogénesis alrededor del tumor
Inhibidores del factor de crecimiento		Imanitib	Inhibidor de la tirosina quinasa
		Iressa, erlotinib, sorafenib	Interfieren con receptores del factor de crecimiento

Elaborado por: Kevin González. ¹⁵⁻²⁰

1.3 Reacciones Adversas Hematológicas (RAH)

La hematopoyesis se genera en la médula ósea en un proceso mediado por factores de crecimiento y citocinas presentes en el microambiente celular donde se desarrollan varias estirpes que incluyen los linajes linfoides, granulocíticos, eritroides y megacariocíticos, a partir de una célula madre pluripotente.²¹

La quimioterapia citotóxica por acción directa en la médula ósea induce la apoptosis en los precursores hematopoyéticos que pueden conducir a una mielosupresión.²² Cuando existe un declive de las 3 líneas celulares, eritrocitos (anemia), leucocitos (leucopenia) y plaquetas (trombocitopenia) se conoce como pancitopenia, mientras que si solo dos de las tres líneas celulares disminuyen se conoce como bicitopenia.²³

La mielosupresión inducida por la quimioterapia citotóxica es una complicación limitante de la siguiente dosis y potencialmente mortal del tratamiento del cáncer debido a que puede ser la causa de hemorragias y/o sepsis en el paciente.²³ Conforme se van destruyendo las células inmaduras y maduras en la médula ósea, se presentan los recuentos celulares más bajos y en consecuencia se presentan RAH; por esta razón se deben permitir periodos de descanso entre las administraciones de la quimioterapia.^{14,24}

La neutropenia es consecuencia de la mielosupresión, en la cual se ven disminuidos los conteos de neutrófilos y es la principal toxicidad hematológica inducida por la quimioterapia, cuya duración determinará la gravedad y el riesgo de complicaciones de la infección.²⁵

1.4 Neutropenia febril en pacientes pediátricos

La neutropenia febril (NF) es una reacción adversa a los medicamentos habitual y potencialmente mortal en pacientes pediátricos que reciben fármacos citotóxicos, donde a menudo resulta en la hospitalización y la administración empírica de antibióticos de amplio espectro.²⁶ La NF es la primera causa de hospitalización por complicaciones de la quimioterapia y es la segunda razón por la que los niños con cáncer visitan la sala de emergencias.^{27,28}

De acuerdo con la Red Nacional Integral de Cáncer de los Estados Unidos, la neutropenia se presenta cuando el recuento absoluto de neutrófilos es inferior a 1000 neutrófilos/ μ L y la NF se diagnostica cuando aunado a esto se presenta una temperatura $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ tomada de manera oral, o una temperatura $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ que dure un período de 1 hora.²⁹

La NF tiene una alta incidencia en pacientes pediátricos que reciben quimioterapia, puede llegar hasta un 80% en pacientes con cánceres hematológicos, mientras que en pacientes con tumores sólidos varía entre el 10 y 50%.³⁰ La morbilidad, mortalidad y costos, son proporcionales a la duración y gravedad, tan solo para el 2012 se presentaron alrededor de 17,347 hospitalizaciones por neutropenia relacionada directamente con cáncer pediátrico, con un costo total de \$439 millones de dólares para el sistema de salud estadounidense con una tasa de mortalidad del 3%.^{28,31,32,33}

En México, según un estudio realizado en el Hospital Infantil Federico Gómez en 2023 el costo por episodio de NF llegó hasta los \$89,610 MXN, de igual forma el

costo fue proporcional al total de días de hospitalización con un total de \$877,295 MXN para el manejo de los 41 episodios de NF tratados en el estudio.³² Al ser consecuencia directa del uso de fármacos antineoplásicos citotóxicos, la NF puede limitar la dosis de los quimioterapéuticos o generar retrasos en los ciclos de tratamiento posteriores, comprometiendo así la efectividad del tratamiento contra el cáncer.²⁸

Los pacientes pediátricos tienen un riesgo elevado para desarrollar enfermedades bacterianas invasoras y la fiebre es el único signo que puede identificarla, aproximadamente uno de cada tres niños que reciben quimioterapia presentan fiebre durante el período con neutropénico, o al menos tres episodios de neutropenia febril por año; asimismo alrededor del 3% de los pacientes que reciben tratamiento antimicrobiano profiláctico fallecen, el cual puede incrementar hasta un 50% si es que no se administra en las primeras 48 h iniciando el cuadro de NF.³⁵

1.5 Complicaciones de la neutropenia febril

La NF puede evolucionar complicaciones infecciosas en los pacientes que reciben quimioterapia, la neutropenia profunda (<500 células/ μ L) está relacionada con diversas afecciones, algunas de ellas pueden ser la enterocolitis neutropénica, la bacteriemia, la sepsis y el choque séptico, las cuales comprometen gravemente la vida de los pacientes.³⁶

La enterocolitis neutropénica es una infección grave caracterizada por una lesión en la mucosa intestinal (la cual puede ser generada por quimioterapia),

adicionalmente se genera edema en la zona, congestión en los vasos sanguíneos, modificación en la superficie de la mucosa y una alteración de la motilidad intestinal, que favorece la invasión bacteriana intramural.³⁷ La bacteriemia es la presencia de bacterias en el torrente sanguíneo, las cuales se detectan con un hemocultivo, la cual puede llegar a alcanzar hasta un 25% de mortalidad.³⁸ Uno de cada cuatro pacientes con NF puede padecerla con predominancia de bacterias Gram positivas. La resistencia bacteriana se ha asociado a una bacteriemia prolongada, es proporcional a la hospitalización y deja los peores resultados en pacientes pediátricos con cáncer que desarrollan NF.³⁹

En este sentido, la sepsis puede definirse como una complicación a causa de una respuesta inmune desbalanceada y anormal ante una infección por parte del organismo.⁴⁰ Se utilizan diferentes criterios para su identificación: los criterios SIRS (Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica) ≥ 3 incluyen: frecuencia cardíaca >90 lpm, temperatura >38 °C, frecuencia respiratoria >20 rpm, elevación del conteo de leucocitos $>12,000$ células/ μ L o reducción a menos de 4,000, mientras que los criterios SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) >2 incluyen: presión parcial de oxígeno, el recuento de plaquetas, niveles de bilirrubina, la presión arterial media (PAM), escala de coma de Glasgow y la los niveles de creatinina.⁴¹

En los pacientes con NF se deben tener ciertas consideraciones, debido a que el estado mental puede fluctuar independiente de la sepsis, se puede presentar déficit neurológico a causa del tumor, el recuento de plaquetas puede verse

afectado por la quimioterapia, así como los niveles de bilirrubina y creatinina, alterando así el valor de SOFA.⁴²

El choque séptico es la presencia de sepsis junto con hipotensión sostenida dependiente de vasopresores para mantener una PAM ≥ 65 mmHg y un lactato sérico > 2 mmol/L a pesar de la reanimación con líquidos.⁴¹

El desarrollo del choque séptico en pacientes con NF puede predecirse de forma independiente por: presencia de neumonía, taquipnea, valores elevados de procalcitonina ≥ 1.5 ng/mL, niveles de bicarbonato < 17 mmol/L, niveles de antitrombina $< 70\%$, niveles de factor VIIa < 0.8 ng/mL; así como una puntuación > 21 del índice de riesgo de la Asociación Multinacional para la Atención de Apoyo en el Cáncer, ya que se asocia a un mayor riesgo para estos pacientes.⁴²

1.6 Catelicidina

La catelicidina humana forma parte de un conjunto de péptidos con efectos antimicrobianos como respuesta a antígenos bacterianos, virales, fúngicos y parasitarios, cuenta con 37 aminoácidos comenzando por leucina-leucina, por ello también se denomina LL-37 y se encuentra en diversos tejidos, particularmente en las células encargadas de la inmunidad innata.⁴³

La estructura de la catelicidina se esquematiza en la Figura 1, está conformada por tres regiones fundamentales, la α N-terminal, seguida de una hélice α C-terminal y finalmente una C-terminal, posee una curvatura al inicio de la segunda región, así como una superficie hidrófoba (conformadas mayoritariamente por cadenas aromáticas de fenilalanina) rodeada de residuos

cati3nicos, lo que le permite interactuar con estructuras ani3nicas, por ejemplo los lipopolisac3ridos (LPS) y otros componentes de las membranas celulares de bacterias as3 como de las c3psides proteicas v3ricas.⁴⁴

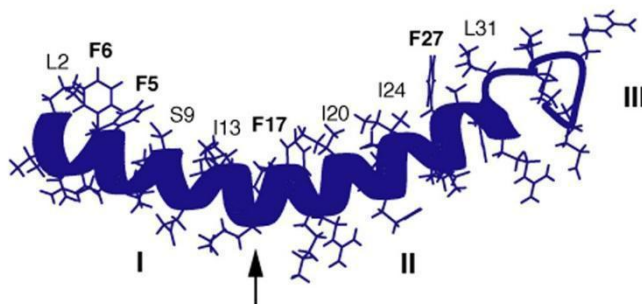


Figura 1. Estructura de LL-37. Fuente: Wang G.⁴⁵

La catelicidina posee un papel fundamental en la quimiotaxis, siendo un puente entre la inmunidad innata y la adaptativa, en otros 3mbitos, ha demostrado tener efectos cicatrizantes, as3 como participaci3n en la angi3nesis desencadenando diversos mecanismos de se3alizi3n y en la regeneraci3n del epitelio.⁴⁶⁻⁴⁷ La producci3n de catelicidina se puede estimular por diversas v3as, pero la principal es por acci3n de la vitamina D en su receptor (VDR, por sus siglas en ingl3s), siendo el calcitriol un modulador de catelicidina.⁴⁸

El mecanismo de acci3n mediado por VDR para la s3ntesis de catelicidina comienza cuando la presencia de un patr3n molecular asociado a pat3geno (PAMPs, por sus siglas en ingl3s) es detectado por los Receptores Tipo Toll (TLR, por sus siglas en ingl3s), los cuales activan a la 1 alfa hidroxilasa (CYP27b1) para convertir 25 hidroxivitamina D en 1,25 dihidroxivitamina D (calcitriol) que activa al

VDR y forma el complejo intranuclear hormona-receptor que estimula la transcripción génica para la síntesis de la catelicidina, Figura 2.⁴⁹

Los TLR son estructuras proteicas transmembranales que detectan PAMPs y son expresados en gran variedad de células, la unión de los PAMP a los TLR desencadena la liberación de citocinas y quimiocinas las cuáles generan el estímulo adaptativo para futuras respuestas al patógeno.⁵⁰

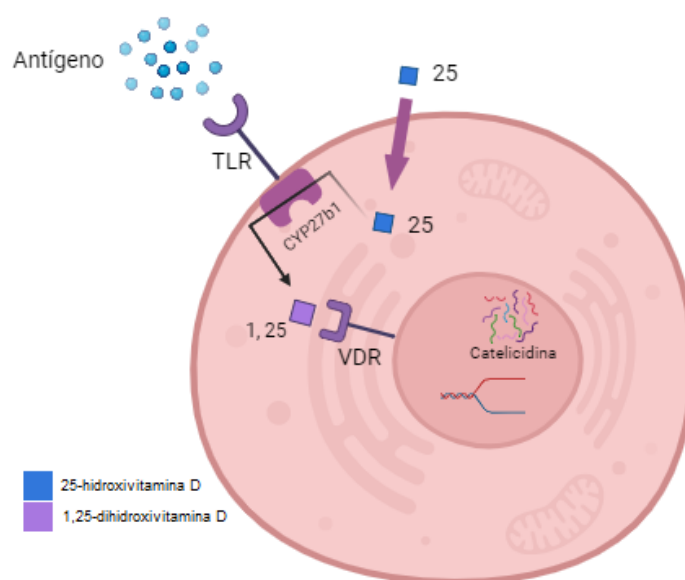


Figura 2. Mecanismo de síntesis de catelicidina. Fuente: Elaboración propia

La catelicidina tiene actividad antimicrobiana sobre diversos géneros bacterianos, Cuadro 3. Los mecanismos por los cuales la catelicidina destruye a los agentes patógenos se le atribuyen a su parte estructural catiónica y su parte hidrófoba, debido a la afinidad que posee por estructuras negativas, la catelicidina tiene preferencia por los LPS de las Gram negativas y por los ácidos teicoicos de las Gram positivas, las cuales son estructuras de células procariotas.⁵¹

Las células eucariotas se ven favorecidas debido a que las cargas de sus membranas poseen carga neutra; el riesgo en los eritrocitos los cuales poseen carga negativa por el ácido siálico en su membrana es contenido por los esteroides, ya que tienen la capacidad de detener la inserción del péptido; a su vez los eritrocitos producen apolipoproteína-1 la cual disminuye su concentración.⁴⁸

Cuadro 3. Bacterias susceptibles a la interacción con LL-37.

Gram positivas	Gram Negativas	Gram no definidas
<i>Bacillus anthracis</i>	<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	<i>Porphyromonas circumdentaria</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
Streptococcus grupo A	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	<i>Prevotella intermedia</i>
Streptococcus grupo B	<i>Brucella suis</i>	<i>Prevotella loescheii</i>
<i>Lactobacillus casei</i>	<i>Burkholderia pseudomallei</i>	<i>Prevotella melaninogenica</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Burkholderia thailandensis</i>	<i>Salmonella sp.</i>
<i>Nocardia sp.</i>	<i>Capnocytophaga spp.</i>	<i>Shigella sp.</i>
<i>Propionibacterium acnés</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Francisella novicida</i>	<i>Tannerella forsythia</i>
<i>Streptococcus mutans</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Treponema denticola</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Treponema pallidum</i>
	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Yersinia pestis</i>
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
	<i>Leptospira interrogans</i>	
	<i>Mannheimia haemolytica</i>	
	<i>Paasteurella multocida</i>	

Fuente: Fuente. Vandamme D, et al.⁵⁴

Los mecanismos de acción directa de la catelicidina en las membranas de los agentes patógenos son dos, el modelo de “*barrel-stave*” y el modelo “*carpet*”, ambos desestabilizan la membrana, en el primero el péptido se une perpendicularmente a la membrana, se oligomeriza lo cual genera poros y en el segundo caso, los péptidos recubren y permean la membrana a tal grado que forman toroides provocando curvatura y finalmente la ruptura membranal, Figura 3⁵²

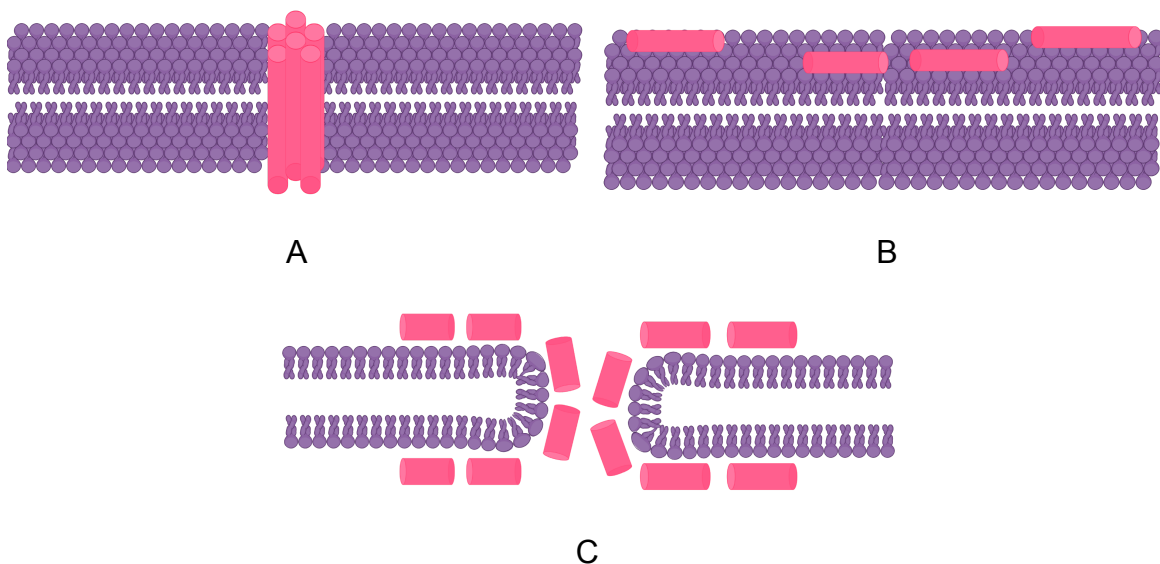


Figura 3. Mecanismos de acción directa sobre membranas en patógenos. En el esquema A se observa el péptido oligomerizado insertado en la membrana, en el B el péptido recubre en diferentes zonas la membrana lo cual genera curvatura de la membrana provocando toroides los cuales se visualizan en el esquema C. Elaboración propia.

Existe interés por dilucidar la correlación que tiene la LL-37 con la vitamina D, ya que existe evidencia en donde se ve aumentada la mortalidad asociada a niveles bajos de vitamina D activa en pacientes con infecciones graves y con enfermedad renal terminal, mientras que los niveles bajos de calcidiol se han asociado a infecciones de la vía aérea superior.⁵³⁻⁵⁴

2 Planteamiento del problema

El impacto que conlleva contraer cáncer o que algún familiar lo contraiga, resulta en un golpe drástico y traumático, debido a los procedimientos médicos dolorosos e invasivos, tratamientos farmacológicos que llevan consigo reacciones adversas, así como estar en constante hospitalización. En México hay alrededor de 6 mil casos de cáncer pediátrico cada año, con una supervivencia del 56% y es la principal causa de muerte por enfermedad después de los accidentes.

Existen diversas formas de tratamiento, una de ellas es el uso de medicamentos citotóxicos que llevan consigo efectos adversos, como la neutropenia febril, esta es una reacción adversa la cual es la primera causa de hospitalización por complicación de la quimioterapia y la segunda razón por la que pacientes pediátricos visitan la sala de emergencias, puede llegar a tener una incidencia de hasta el 80% para pacientes con cánceres hematológicos y hasta un 50% para tumores sólidos, debido a la inespecificidad de la quimioterapia, produce un estado de inmunosupresión el cual deja a los pacientes propensos a infecciones graves que atentan contra su vida.

Por otra parte, la catelicidina está asociada con la respuesta ante agentes patógenos, teniendo acción directa sobre ellos e intervención en la inmunidad adaptativa y la quimiotaxis, actualmente no se sabe si este péptido puede ser un biomarcador relacionado con la aparición de NF. Así, el presente estudio de investigación pretende contestar la siguiente pregunta de investigación ¿Cuál es la asociación de los niveles bajos de catelicidina con el desarrollo de NF en pacientes pediátricos con cáncer tratados con quimioterapia citotóxica?

3 Hipótesis

La catelicidina es un péptido que pertenece al sistema inmune innato, tiene potencial antimicrobiano ante diversos agentes patógenos incluyendo bacterias, hongos, parásitos y virus, cuyos niveles bajos pueden estar asociados a mayor presencia de infección. De manera que, un nivel plasmático bajo de catelicidina previo al inicio de quimioterapia, será un factor de riesgo para presentar episodios de neutropenia febril en pacientes pediátricos.

4 Objetivos

Evaluar los niveles plasmáticos bajos de catelicidina previos al inicio de la quimioterapia citotóxica como factor de riesgo asociado a episodios de neutropenia febril en pacientes pediátricos.

4.1 Objetivos específicos

- Estimar los niveles plasmáticos de catelicidina en pacientes pediátricos con cáncer.
- Evaluar la asociación de otros factores clínicos y bioquímicos con el desarrollo de episodios de neutropenia febril en pacientes pediátricos previo al inicio de la quimioterapia citotóxica.
- Evaluar la asociación de los niveles bajos de catelicidina con complicaciones secundarias a neutropenia febril.

5 Material y Métodos

5.1 Diseño de estudios y universo

Cohorte prospectiva de 68 pacientes pediátricos con diagnóstico de cualquier tipo de cáncer que recibieron quimioterapia citotóxica en el Departamento de Onco-Hematología del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG). Este estudio fue aprobado por los Comités de Investigación, Ética y Bioseguridad del HIMFG con el número de registro HIM-2021-004.

5.1.1 Criterios de inclusión

- Pacientes pediátricos con cualquier tipo de cáncer que no hayan iniciado su tratamiento quimioterapéutico citotóxico.
- Pacientes cuyos padres acepten participar en el estudio y se obtenga la firma de consentimiento informado, así como asentimiento informado por parte del paciente.

5.1.2 Criterios de exclusión

- Pacientes a los que no se les pueda tomar la muestra sanguínea.
- Pacientes cuya muestra sea insuficiente para realizar las determinaciones plasmáticas de catelicidina.
- Pacientes con cáncer que fallecen antes de recibir quimioterapia.

5.1.3 Criterios de eliminación

- Pacientes cuyos padres retiren el consentimiento durante el estudio.
- Pacientes que fallezcan antes de terminar el seguimiento.

5.2 Variables

Variables	Definiciones
<i>Variable dependiente</i>	
Neutropenia febril Unidades: con o sin neutropenia febril	Definición conceptual: reacción adversa a la quimioterapia que se manifiesta por fiebre y una cuenta de neutrófilos por debajo de los límites normales. Definición operativa: conteo < 1000 neutrófilos/mm ³ y una medición de temperatura > 38.3 °C o una temperatura mantenida ≥ 38 °C por más de una hora. Tipo de variable: cualitativa dicotómica.
<i>Variables independientes</i>	
Niveles de catelicidina Unidades: Muy bajos: ≤ 17.4 ng/mL Bajos: ≤ 27.5 ng/mL	Definición conceptual: cantidad de catelicidina en el plasma. Definición operativa: nivel de catelicidina plasmático bajo o muy bajo, presente en cada paciente antes de recibir quimioterapia citotóxica. Tipo de variable: cualitativa dicotómica.
Sexo Unidades: masculino o femenino	Definición conceptual: condición biológica que distingue a hombre y mujeres. Definición operativa: dentro de la hoja de captura se registró el sexo de cada paciente. Tipo de variable: cualitativa dicotómica.
Diagnóstico (tipo de cáncer) Unidades: tipo de cáncer	Definición conceptual: procedimiento realizado por los médicos oncólogos para determinar el tipo de cáncer que presenta el paciente. Definición operativa: es el diagnóstico registrado en el expediente del paciente. Tipo de variable: cualitativa nominal politómica.
Lugar de procedencia Unidades: Estado de la república mexicana de procedencia	Definición conceptual: estado de la república mexicana del cual procede el paciente. Definición operativa: se analizó el lugar de procedencia del paciente. Tipo de variable: cualitativa nominal politómica.
Estado nutricional Unidades: Bajo peso, normopeso, sobrepeso y obesidad	Definición conceptual: estado de salud en la que se encuentra una persona con respecto a sus nutrientes provenientes de su alimentación Definición operativa: es el resultado obtenido con la interpretación de la calculadora del percentil de IMC para niños y adolescentes del Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés). Percentil <10 Bajo peso, Percentil

	10-85 normopeso, Percentil 85 a 95 sobrepeso, Percentil >95 obesidad. Tipo de variable: cualitativa ordinal.
Reciben vincristina Unidades: Recibió vincristina en su esquema o no	Definición conceptual: presencia o ausencia de vincristina en el esquema quimioterapéutico del paciente. Definición operativa: se analizó si en el esquema quimioterapéutico del paciente incluía vincristina o no Tipo de variable: cualitativa nominal dicotómica
Plaquetas Unidades: valores bajos, valores intermedios y valores altos	Definición conceptual: niveles séricos de plaquetas por milímetro cúbico. Definición operativa: son los niveles séricos de plaquetas >150,000, >100,000 y <150,000 o ≤100,000 reportadas por milímetro cúbico en el expediente del paciente. Tipo de variable: cualitativa ordinal.

5.3 Procedimiento

El estado basal de la cohorte se integró al momento del diagnóstico de cáncer y previo al inicio de la quimioterapia. La identificación de los pacientes se realizó a través de los médicos oncólogos tratantes previo al inicio del tratamiento. A los padres de los pacientes se les explicaron los objetivos del estudio para invitarlos a participar mediante la firma del consentimiento informado. Asimismo, a cada paciente se le explicaron los objetivos del estudio para obtener su asentimiento.

A cada paciente se le tomó una muestra sanguínea en un tubo al vacío con EDTA. Cada muestra se separó por centrifugación a 3000 rpm por 5 minutos para obtener plasma el cual se fraccionó en alícuotas de 100 µL en microtubos y se mantuvieron en ultracongelación hasta el momento de la determinación analítica. Del expediente clínico, se tomaron las características sociodemográficas, clínicas y bioquímicas de cada paciente en una hoja de captura diseñada para este estudio. Los datos capturados incluyeron: sexo, edad, peso, talla, diagnóstico,

superficie corporal, biometría hemática basal, química sanguínea basal, electrolitos séricos basales, comorbilidades, etc.

El seguimiento de cada paciente se realizó durante cada ciclo de quimioterapia que recibió el paciente hasta que ocurrió cualquiera de los siguientes escenarios: 1) apareciera un episodio de neutropenia febril, 2) posterior a seis administraciones de quimioterapia, 3) en el caso de pacientes con leucemia se le terminará la fase de inducción a la remisión o 4) se concluye su esquema de quimioterapia. Los pacientes incluidos en la cohorte que desarrollaron neutropenia febril se identificaron en la sala de hospitalización de oncología. Los pacientes con una cuenta menor a $100 \text{ neutrófilos/mm}^3$ se consideraron con neutropenia profunda. Durante la hospitalización, a cada paciente con NF se les dio seguimiento para registrar las complicaciones que incluyeron la enterocolitis, la bacteriemia, la sepsis y el choque séptico.

5.3.1 Determinación de las concentraciones plasmáticas de catelicidina

Las concentraciones séricas de catelicidina se cuantificaron mediante un inmunoensayo ligado a enzima (ELISA) en el Laboratorio de Farmacología Clínica de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM. El ensayo se llevó a cabo siguiendo el procedimiento del OKCA00619 CAMP ELISA Kit (Human), que se basa en un ELISA tipo sándwich.

Para el procedimiento, a la microplaca que contenía pocillos recubiertos de un anticuerpo específico para CAMP (Péptido Antimicrobiano de Catelicidina), se añadieron por duplicado los blancos, 100 μL de los estándares y las muestras, se incubaron a 37°C por 2 h y se retiraron los sobrenadantes. Posteriormente, se

añadió 100 μ L del anticuerpo detector biotinilado específico para CAMP a cada pocillo y se incubó a 37°C por 60 min. Nuevamente se retiró el sobrenadante y se lavó con solución buffer tres veces de la siguiente manera 1) se agregaron 300 μ L de solución buffer, 2) se incubó por un minuto 3) se desechó el sobrenadante.

Luego se añadieron 100 μ L del anticuerpo conjugado de avidina-peroxidasa de rábano que se unió al complejo previamente formado, se incubó a 37 °C por 60 min y se desechó el sobrenadante. Se lavaron los pocillos cinco veces como anteriormente se explicó para eliminar la porción que no se unió. Se añadieron 90 μ L del sustrato 3,3',5,5'-tetrametilbencidina (TMB), se incubó en la oscuridad a 37° C por 20 min el cual generó un sobrenadante color azul. Por último, se adicionaron 50 μ L de solución de paro ácida la cual cambió el color a amarillo. Al finalizar la microplaca fue leída a 450 nm con el lector de microplacas Multiskan Fc (Thermo Fisher Scientific, Singapur), la absorbancia obtenida fue directamente proporcional a la cantidad de CAMP de la muestra, el esquema del algoritmo se encuentra en la figura 4.

Las absorbancias obtenidas en el lector de microplacas se registraron en una base de datos de Excel, la absorbancia promedio observada en los blancos se restaron a cada una de las absorbancias de las muestras y estándares. Con las absorbancias de los estándares se realizó una curva estándar de tipo lineal. Las concentraciones de catelicidina fueron obtenidas mediante la interpolación en la curva estándar.

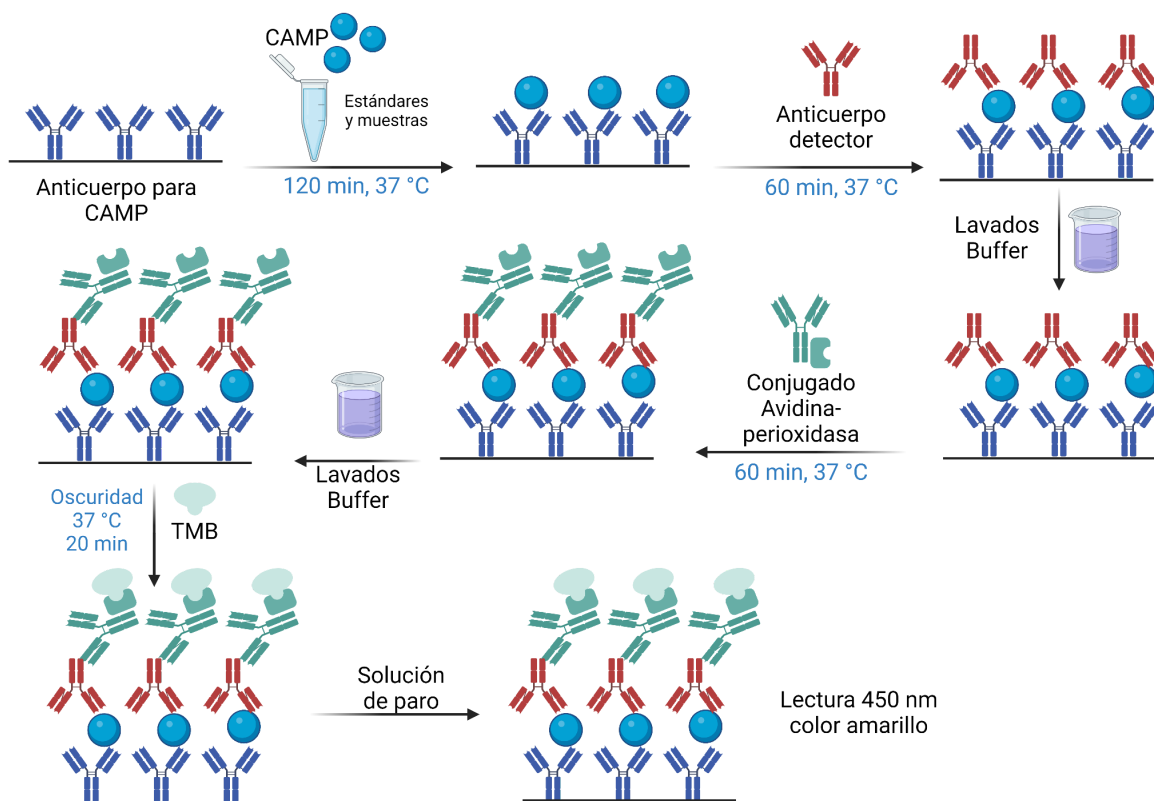


Figura 4. Algoritmo de ELISA tipo sándwich para CAMP; CAMP: Péptido Antimicrobiano de Catelicidina, TMB: 3,3',5,5'-tetrametilbencidina. Elaboración propia.

Por último, las concentraciones plasmáticas de catelicidina calculadas se registraron en la base de datos de SPSS versión 21 (Chicago, IL., EUA) que contenía los datos clínicos, sociodemográficos y bioquímicos de los pacientes para realizar el análisis estadístico.

5.4 Análisis estadístico

El tipo de distribución que siguieron las variables cuantitativas se evaluó mediante los supuestos de normalidad y la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables cuantitativas que siguieron una libre distribución se presentan como medianas y

rangos intercuartílicos (RIQ), mientras que las variables cualitativas se presentan como frecuencias y porcentajes.

Para el análisis, los pacientes se dividieron en dos grupos: 1) integrado por los pacientes que desarrollaron al menos un episodio de NF, 2) conformado por los pacientes que no desarrollaron ningún episodio de NF durante el seguimiento.

En el estado basal de la cohorte, las variables se contrastaron entre los grupos para determinar la existencia de diferencias en las características clínicas, demográficas y bioquímicas. El contraste de las variables cuantitativas se realizó con la prueba U de Mann-Whitney, mientras que las variables cualitativas se contrastaron con la prueba χ^2 o χ^2 de tendencia lineal, según corresponda. El valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Los niveles de catelicidina se percentilaron y se consideraron como niveles muy bajos a los pacientes cuyas concentraciones se encontrarán en el percentil 10 y como niveles bajos a aquellos en el percentil 25. Estos puntos de corte fueron utilizados para determinar si los niveles bajos de catelicidina son un factor de riesgo asociados al desarrollo de neutropenia febril. El riesgo se estimó mediante el cálculo de riesgos relativos (RR) con intervalos de confianza al 95% (IC95%). En el caso de las casillas en donde hubiese un 0, se realizó un ajuste de continuidad sumando 0.5 a todas las casillas y se recalculó el RR con ayuda de la calculadora Knowledge Translation.⁵⁵ En conjunto, se evaluaron otros factores asociados a la aparición de NF en el estado basal. Finalmente, para determinar si los niveles bajos de catelicidina se asociaban al desarrollo de complicaciones secundarias a la NF, los pacientes que tuvieron neutropenia febril se dividieron en

grupos, aquellos que se recuperaron de la NF sin complicación, y aquellos que presentaron enterocolitis neutropénica, bacteriemia, sepsis y choque séptico. En el caso de que un paciente presente más de una complicación se consideró solo a la más grave. Los resultados de RR se consideraron estadísticamente significativos cuando el valor del IC 95% no cruzó la unidad. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 21 (Chicago, IL, EUA).

6 Resultados

Ciento ochenta y seis pacientes pediátricos con cáncer fueron evaluados para elegibilidad, de los cuales sesenta y ocho fueron incluidos, el proceso de inclusión se muestra en la Figura 5. En el estudio, la mayoría de los pacientes fueron de sexo masculino 41(60.3 %), con una edad de 9 años (RIQ= 9), la mayoría de los pacientes procedía del Estado de México 41(60.3 %), y la mayoría de los pacientes tenían un estatus económico bajo 47(69.1%), seguido por un estatus medio 21(30.9%). En cuanto a los diagnósticos, la leucemia linfocítica aguda (LLA) fue el tipo de cáncer más frecuente (63.2%), seguida de la leucemia mieloide aguda (LMA) con un 13.2%.

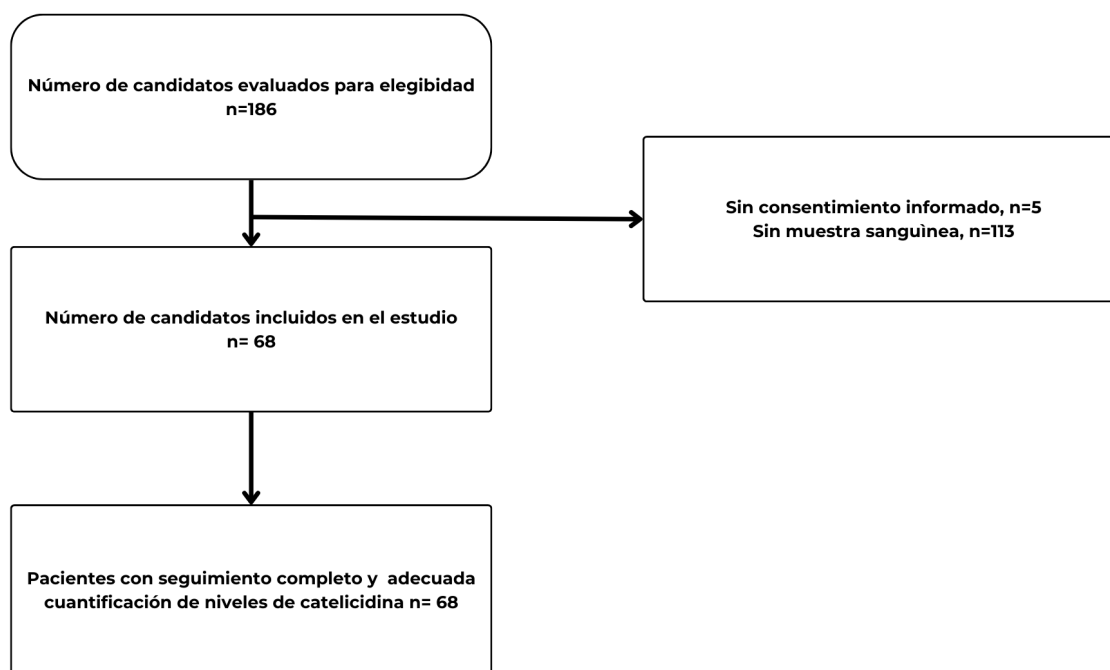


Figura 5. Diagrama de flujo sobre la elegibilidad de los pacientes incluidos en la cohorte.

La talla fue de 1.32 m (RIQ= 0.46), el peso fue de 30.5 kg (RIQ= 30.38), el IMC fue de 16.74 (RIQ= 6.12), los leucocitos y neutrófilos previo a la administración del

esquema de quimioterapia fue de 6400 leucocitos/mm³ (RIQ=11,380) y de 1510 neutrófilos/mm³ (RIQ=3,520). El nivel plasmático de catelicidina fue de 34.74 ng/mL (RIQ= 38.03). En el cuadro 4, se muestra el contraste de las características bioquímicas, hematológicas, clínicas y sociodemográficas basales de los pacientes que desarrollaron y no neutropenia febril, en donde no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Los niveles de catelicidina que corresponden a los niveles muy bajos y bajos, fueron 17.4 y 27.5 ng/mL respectivamente. En el análisis bivariado, ni los niveles bajos ni los muy bajos fueron asociados como factores de riesgo para el desarrollo de episodios de NF. Por otro lado, los pacientes con diagnóstico de LMA, los pacientes menores de 5 años, aquellos que presentaban bajo peso y valores entre 100 mil y 150 mil plaquetas/mm³, así como los que fueron tratados en su esquema quimioterapéutico con vincristina presentaron mayor riesgo a padecer episodios de neutropenia febril, Cuadro 5.

Finalmente, entre los pacientes que desarrollaron neutropenia febril, no se observó que los niveles bajos y muy bajos de catelicidina estuvieran asociados a aquellos pacientes que desarrollaron complicaciones secundarias a la neutropenia febril en su conjunto o por tipo de complicación, Cuadro 6 y 7.

Cuadro 4. Características sociodemográficas, clínicas y bioquímicas basales de los pacientes pediátricos con cáncer.

Variable cualitativa	Desarrollaron NF n=50	No desarrollaron NF n=18	p ^a
	n (%)	n (%)	
Sexo, masculino	30 (60.0)	11 (61.1)	0.934
Lugar de procedencia,			
EDOMEX	29 (58.0)	12 (66.7)	
CDMX	8 (16.0)	3 (16.7)	
Veracruz	4 (8.0)	1 (5.6)	0.324 ^b
Hidalgo	1 (2.0)	1 (5.6)	
Oaxaca	5 (10.0)	1 (5.6)	
Guerrero	3 (6.0)	0 (0.0)	
Estatus socioeconómico,			
bajo	34 (68.0)	13 (72.2)	0.740
medio	16 (32.0)	5 (27.8)	
Tipo de cáncer			
LLA	33 (66.0)	10 (55.6)	
LMA	9 (18.0)	0 (0.0)	
Osteosarcoma	1 (2.0)	3 (16.7)	
Linfoma de Hodgkin	1 (2.0)	3 (16.7)	
Sarcoma de Ewing	3 (6.0)	0 (0.0)	0.164 ^b
Tumores germinales	1 (2.0)	1 (5.6)	
Sarcoma sinovial	0 (0.0)	1 (5.6)	
Neuroblastoma	1 (2.0)	0 (0.0)	
Hepatoblastoma	1 (2.0)	0 (0.0)	
Variables cuantitativas	Con NF	Sin NF	p ^c
	Mediana (RIQ)	Mediana (RIQ)	
Edad, años	7.5 (8)	10.5 (7)	0.16
Talla, m	1.25 (0.47)	1.42 (0.39)	0.37
Peso, kg	26.10 (31.69)	33.00 (30.85)	0.13
Superficie corporal, m ²	0.84 (0.77)	1.14 (0.68)	0.09
IMC	15.97 (5.81)	18.61 (5.37)	0.08
Leucocitos/mm ³	6900 (12040)	5350 (8788)	0.83
Neutrófilos/mm ³	1,490 (3595)	2,545 (4478)	0.72
Plaquetas/mm ³	86,000 (128,500)	230,500 (287,000)	0.21
Hb, g/dL	9.00 (3.30)	9.45 (3.42)	0.32
Hto, %	27.40 (10.50)	26.45 (12.07)	0.64
ALT, U/L	36.5 (69.25)	25.0 (68.75)	0.76
AST, U/L	28.0 (57.5)	29.5 (30.0)	0.99
Fosfatasa alcalina, U/L	161.0 (135)	150.5 (137)	0.77
Creatinina, mg/dL	0.49 (0.22)	0.54 (0.24)	0.28
LDH, U/L	327.5 (384)	325.0 (237)	0.59
Magnesio, mg/dL	2.10 (0.40)	2.15 (0.32)	0.11
Calcio, mg/dL	8.80 (0.95)	8.80 (1.55)	0.45
Sodio, mg/dL	139.0 (5.0)	139.5 (3.25)	0.47
Potasio, mg/dL	4.10 (0.45)	4.15 (0.82)	0.36
Cloro, mg/dL	104.0 (5.0)	104.0 (4.25)	0.89

Catelicidina, ng/mL	34.74 (51.55)	35.55 (28.0)	0.48
---------------------	---------------	--------------	------

^aX², ^b X² de tendencia lineal, ^c U de Mann-Whitney. ALT: Alanino aminotransferasa, CDMX: Ciudad de México, EDOMEX: Estado de México, Hto: Hematocrito, Hb: Hemoglobina, IMC: Índice de Masa Corporal, LDH: Lactato deshidrogenasa, LLA: Leucemia Linfoide Aguda, LMA: Leucemia Mieloide Aguda, NF: Neutropenia febril, RIQ: Rango intercuartil.

Cuadro 5. Factores de riesgo para generación de NF en pacientes pediátricos con cáncer.

Factores		Desarrollaron NF (n=50)	No desarrollaron NF (n=18)	RR [IC 95%]
		n (%)	n (%)	
Catelicidina,ng/mL				
	>17.4	47 (94.0)	15 (83.3)	
	Muy bajos ≤17.4	3 (6.0)	3 (16.7)	0.66 [0.29-1.47]
Catelicidina,ng/mL				
	>27.5	39 (78.0)	12 (66.7)	
	Bajos ≤27.5	11 (22.0)	6 (33.3)	0.85 [0.58-1.24]
Otros Factores				
Sexo,				
	Femenino	20 (40.0)	7 (38.9)	
	Masculino	30 (60.0)	11 (61.1)	0.99 [0.74-1.32]
Lugar de procedencia,				
	Otros estados	21 (42.0)	6 (33.3)	
	EDOMEX	29 (58.0)	12 (66.7)	0.91 [0.67-1.20]
Tipo de cáncer				
	Otro Diagnóstico	8 (16.0)	8 (44.4)	
	LMA	9 (18.0)	0 (0.0)	1.90 [1.16-3.12]
	LLA	33 (66.0)	10 (55.6)	1.54 [0.92-2.57]
Tipo de cáncer				
	Sólidos y linfoma	8 (16.0)	8 (44.4)	
	Hematológicos	42 (84.0)	10 (55.6)	0.62 [0.37-1.03]
Edad, años				
	>5	34 (68.0)	16 (88.9)	
	<5	16 (32.0)	2 (11.1)	1.31 [1.02-1.68]
Estado nutricional				
	Normopeso	29 (58.0)	13 (72.2)	
	Bajo peso	12 (24.0)	1 (5.6)	1.34 [1.04-1.73]
	Sobrepeso	3 (6.0)	2 (11.1)	0.87 [0.41-1.83]
	Obesidad	6 (12.0)	2 (11.1)	1.09 [0.69-1.70]
Plaquetas/mm ³				
	>150,000	13 (26.5)	10 (55.6)	
	>100, 000, <150,000	7 (14.3)	0 (0.0)	1.67 [1.12-2.48]
	≤100, 000	29 (59.2)	8 (44.4)	1.39 [0.93-2.06]
Reciben vincristina				
	No	13 (26.0)	12 (66.7)	
	Si	37 (74.0)	6 (33.3)	1.66 [1.11-2.46]

EDOMEX: Estado de México, LLA: Leucemia Linfoide Aguda, LMA: Leucemia Mieloide Aguda, NF: Neutropenia febril, RR: Riesgo Relativo.

Cuadro 6. Asociación de los niveles muy bajos de catelicidina (percentil 10) con las complicaciones de la NF.

Factor posible riesgo	Complicaciones de la NR		RR [IC 95%]
	Catelicidina ≤ 17.4 ng/mL (n=3)	Catelicidina > 17.4 ng/mL (n=47)	
	n (%)	n (%)	
Sin complicación	2 (66.7)	16 (34.0)	0.28 [0.03-2.89]
Con complicación	1 (33.3)	31 (66.0)	
<i>Tipo de complicación</i>			
Enterocolitis neutropénica	0 (0.0)	7 (14.9)	0.48 [0.03-8.82]
Bacteriemia	0 (0.0)	3 (6.4)	0.95 [0.06-16.24]
Sepsis	0 (0.0)	10 (21.3)	0.35 [0.02-6.56]
Choque séptico	1 (33.3)	11 (23.4)	0.75[0.08-7.38]

NF: Neutropenia febril, RR: Riesgo relativo.

Cuadro 7. Asociación de los niveles bajos de catelicidina (percentil 25) con las complicaciones de la NF.

Factor posible riesgo	Complicaciones de la RR:		RR [IC 95%]
	Catelicidina ≤ 27.5 ng/mL (n=11)	Catelicidina >27.5 ng/mL (n=39)	
	n (%)	n (%)	
Sin complicación	5 (45.5)	13 (33.3)	0.68 [0.24-1.90]
Con complicación	6 (54.5)	26 (66.7)	
<i>Tipo de complicación</i>			
Enterocolitis neutropénica	1 (9.1)	6 (15.4)	0.51 [0.07-3.66]
Bacteriemia	1 (9.1)	2 (5.1)	1.20 [0.20-7.01]
Sepsis	3 (27.3)	7 (17.9)	1.08 [0.32-3.60]
Choque séptico	1 (9.1)	11 (28.2)	0.30 [0.04-2.26]

NF: Neutropenia febril, RR: Riesgo relativo.

7 Discusión

La catelicidina es un péptido antimicrobiano que forma parte de la inmunidad innata, posee un amplio espectro contra agentes patógenos, por lo que su papel protector ante enfermedades infecciosas se encuentra en estudio.^{65,66} Por esta razón, el objetivo de este estudio fue determinar si los niveles bajos de catelicidina previo al inicio de quimioterapia citotóxica se asocian con la aparición de NF en pacientes pediátricos.

En este estudio, los valores bajos de este péptido no fueron asociados como factor de riesgo para la aparición de episodios de NF. Sin embargo, evidencia previa sustenta que la catelicidina se encuentra asociada a pacientes con enfermedades infecciosas, ya que los valores del péptido se encuentran elevados en estos pacientes en comparación con sujetos sin infección. Acen *et. al.*, reportó en pacientes estadounidenses que los niveles de catelicidina eran mayores en aquellos con tuberculosis activa en comparación con los que tienen tuberculosis latente, y todavía más elevados en comparación con sujetos sin tuberculosis.⁵⁶

Estos mismos hallazgos fueron encontrados en pacientes con tuberculosis en Uganda, además, encontraron mayor concentración de catelicidina en hombres con diferencia significativa.⁵⁷ Interesantemente, en este estudio los niveles bajos de catelicidina en pacientes que todavía no presentaban infección no mostraron asociación con el desarrollo de episodios de NF. En el mismo sentido, Plataki *et. al.*, compararon prospectivamente los niveles de catelicidina en las fosas nasales de pacientes con diabetes tipo 2 y encontraron mayor concentración de catelicidina en los portadores de *S. aureus* en el exudado nasal.⁵⁸ En un estudio

multicéntrico y transversal, Gedik *et. al.*, encontraron que niños con diagnóstico de bronquiolitis obliterante postinfecciosa presentan niveles de catelicidina mayores en comparación con los pacientes sanos.⁵⁹ En conjunto, esta evidencia apunta que la infección induce la expresión de la catelicidina y puede explicar porque los niveles bajos observados en este estudio no fueron asociados al desarrollo de la NF debido a que la medición fue realizada antes de que los pacientes presentaran fiebre. Este hecho, sugiere que la medición de los niveles de catelicidina se debería realizar cuando el paciente presenta fiebre, que es un signo de infección, para determinar si los niveles de catelicidina se asocian a las complicaciones de la NF.

No obstante, en un estudio prospectivo realizado en Turquía, Korucu *et. al.*, encontraron que no había diferencias en las concentraciones de catelicidina entre sujetos sanos y pacientes con tuberculosis o sarcoidosis.⁶⁰ Asimismo, en el estudio de Ruiz-Tagle *et. al.*, no encontraron diferencia significativa entre los valores de catelicidina de los pacientes con tuberculosis, en comparación con las que no la tenían, sin embargo, los mismos autores mencionan que el tiempo de exposición local a *Mycobacterium tuberculosis* pudo haber sido demasiado breve para desencadenar la síntesis de catelicidina en las células epiteliales de las vías respiratorias superiores.⁶¹

La inducción de la síntesis de catelicidina es mediada por el calcitriol (forma activa de la vitamina D) que al unirse a su receptor VDR inicia la transcripción del péptido; en un paso previo, la forma estable de la vitamina D, el calcidiol, debe ser hidroxilado por la enzima CYP27b1 para activarlo y formar calcitriol.

Interesantemente, los receptores TLR, presentes en las células del sistema inmune innato, identifican la presencia de patrones moleculares asociados a patógenos y en consecuencia se activa una cascada de señalización que induce la expresión de la enzima CYP27b1 que tiene como resultado la formación de calcitriol que a su vez induce la expresión de catelicidina.⁴⁹ Así, la expresión del péptido es el resultado de la presencia de una infección. La medición de la catelicidina en nuestro estudio fue previa al inicio de la quimioterapia, es decir, previo a la infección, por esta razón, los niveles bajos y muy bajos de catelicidina no fueron asociados al riesgo de NF. Este hecho plantea la hipótesis de que los niveles de catelicidina deben medirse al momento del diagnóstico de NF y ver si se asocian con desarrollo de complicaciones.

La neutropenia febril implica una desprotección importante sobre todo en pacientes inmunocomprometidos, dejándolos expuestos a infecciones graves.³⁶ Es por ello que también se pensó en la posibilidad de que los niveles bajos y muy bajos de catelicidina implicaran un riesgo para generar complicaciones graves en los pacientes, sin embargo en nuestro estudio, en el análisis bivariado indicó que los valores bajos y muy bajos de catelicidina no están asociados a complicaciones secundarias a NF, esto es coherente con lo observado anteriormente, ya que las muestras de catelicidina fueron tomadas previo al inicio de la quimioterapia. Hasta donde sabemos no existe evidencia que coloque a la catelicidina como factor de riesgo para generar complicaciones, pero se esperaría que al tomar las muestras cuando se presenta la fiebre, la catelicidina pueda ser indicador para factor de riesgo y con ello tomar acciones preventivas.

Uno de los factores que puede repercutir en la obtención de catelicidina son los niveles de vitamina D, se han realizado diversos estudios sobre la correlación con la catelicidina y aunque existen diferencias entre opiniones, ocurre algo interesante en los pacientes con infección, Acen *et. al.*, en su estudio transversal determinaron una asociación negativa significativamente débil entre los niveles de vitamina D y de catelicidina en pacientes con tuberculosis activa, tuberculosis latente y pacientes sin tuberculosis.⁵⁶

Por su parte Plataki *et. al.*, encontraron una correlación negativa moderada en los pacientes con *S. aureus*, mientras que los pacientes sin el estafilococo poseían una correlación positiva.⁵⁸ Sanders *et. al.*, en un estudio prospectivo compararon si los niveles de catelicidina se incrementaron tras la suplementación de vitamina D oral en pacientes fumadores con EPOC y sin EPOC encontrando que los niveles de catelicidina son independientes de los niveles de calcidiol.⁶² Interesantemente los pacientes con infección tienen la tendencia de poseer una correlación negativa, esto sugiere que los niveles de calcidiol disminuyen cuando se incrementa la producción de catelicidina porque la presencia de infección estaría induciendo la hidroxilación a calcitriol y la subsecuente síntesis del péptido, mientras que los que no tienen infección no ocurre este declive del calcidiol, debido a que no hay algún agente que fomente la hidroxilación.

A pesar de que los niveles de calcidiol pueden ser independientes de los niveles de catelicidina, la cantidad de calcidiol no es el principal factor que determine la inducción de la catelicidina.^{56,58,62} Se recomienda realizar el estudio del calcidiol cuando los pacientes se encuentren infectados, ya que un declive de esta

hormona, pudiera perjudicar en la síntesis del péptido; esta debe estar en valores suficientes para que en dado caso se presente una infección, el organismo pueda hidroxilar el calcidiol y así seguir el mecanismo de transcripción para la síntesis de catelicidina.

Otro factor que pudiera afectar en la obtención de catelicidina es la cantidad de células que producen la síntesis de la catelicidina, la quimioterapia al ser inespecífica y destruir principalmente células de rápido crecimiento, estaría destruyendo aquellas que producen la catelicidina y con ello las concentraciones estarían disminuidas, en comparación con una persona que no presenta disminuidos sus conteos celulares.¹⁴ Esta idea surge con el hallazgo de Hase *et. al.*, en donde observaron presencia de catelicidina prioritariamente en las células epiteliales de la superficie del colon humano, las cuales pueden ser objetivo directo de la quimioterapia, alterando así los resultados esperados.⁶³

De igual manera en una cohorte prospectiva, Pütsep *et. al.*, encontraron que en pacientes con Morbus Kostmann, una neutropenia congénita grave, la deficiencia de catelicidina en comparación con pacientes sanos; adicionalmente demostraron que a pesar de administrar factor estimulante de colonias de granulocitos humano recombinante, los conteos no se incrementaron, esto quiere decir que no solo debe haber suficiente cantidad de neutrófilos, sino que también estos deben ser viables para la producción de catelicidina.⁶⁴ A partir de la idea de que se necesita una cantidad razonable de células viables y a nuestros pacientes se les indujo a quimioterapia citotóxica surge el interés de buscar alternativas en donde se aprovechen los efectos antimicrobianos de la catelicidina y utilizarla como un

agente protector ante infecciones para pacientes inmunocomprometidos, así como también buscar alternativas para que se incrementen las concentraciones del péptido con la mayor cantidad de células posibles.

Es por ello que estudios recientes han buscado utilizar a la catelicidina como un agente antimicrobiano en ratones, Nagaoka *et al.*, encontraron que la catelicidina protege a ratones sépticos a través de al menos tres mecanismos distintos, la supresión de la piroptosis de macrófagos proinflamatorios, la liberación de trampas extracelulares de neutrófilos y la liberación de ectosomas de los neutrófilos.⁶⁵ A su vez Bolatchiev *et al.*, encontraron dos moléculas pequeñas, la andrografólida y el ácido 4-fenilbutírico que resultaron ser promotoras de la catelicidina y con ello consiguieron mejorar la sobrevivencia de los ratones con sepsis.

66

Chen *et.al.*, mencionan los mecanismos por los cuales el butirato puede regular el crecimiento de bacterias patógenas, aumentar la integridad de la mucosa, fomentar el predominio de bacterias anaerobias obligadas y disminuir la disponibilidad de oxígeno en el intestino, con ello se estaría obteniendo el mejor beneficio de los pacientes, ya que el butirato detendría la proliferación de bacterias patógenas y se promovería la producción de células intestinales, el aumento de las células intestinales podría ser la clave en el aumento de los niveles de catelicidina.⁶⁷

Con esta información surge el interés de estudio viendo a la catelicidina como un medicamento antimicrobiano, que no solo actuaría directamente en los agentes

patógenos, sino que también tendría aporte en la inmunidad adquirida y la quimiotaxis, adicionalmente continuar con el estudio de moléculas que aumentan los niveles de catelicidina, con ello buscar el menor riesgo y efectos profilácticos.

Por todo lo anterior, se recomienda hacer investigación de la catelicidina viéndola como un factor estrechamente relacionado con pacientes infectados, con ello se puede estimar una cohorte la cual presentaría la relevancia necesaria para la administración oportuna con antimicrobianos y así disminuir la tasa de mortalidad. También tomar en cuenta la amplia gama de antígenos que promueven la transcripción (parásitos, virus, bacterias y hongos), el tiempo de exposición al agente, así como también las diversas vías de hidroxilación del calcidiol y las patologías que pueden afectar este proceso.^{43,44,51,58,59,61}

Por otro lado, continuar con el estudio de la vitamina D, utilizada como promotor de catelicidina para cuando se está presentando la fiebre en el paciente, ya que la catelicidina pudiera ser un potente protector ante infecciones graves en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia citotóxica.

Otro factor de interés, es el tiempo de vida media de la LL-37 el cual en las células es de 1 h aproximadamente, dicho tiempo es consecuencia de la degradación proteolítica, así como de la interacción con macromoléculas, entre otras interacciones, lo cual pudo modificar el efecto esperado en nuestro estudio.⁶⁸⁻⁷⁰ En estudios in vitro se ha podido incrementar el tiempo de vida media de la LL-37 modificando el pH o cubriéndola con diversas moléculas, esta

información puede ser clave para el diseño de futuros medicamentos con la cual se podría contrarrestar su corta estabilidad y así obtener un buen rendimiento.^{68,71}

8 Conclusiones

Los valores bajos y muy bajos de catelicidina no son factores de riesgo asociados a la aparición de neutropenia febril en pacientes pediátricos con cáncer que reciben quimioterapia citotóxica.

Los valores bajos y muy bajos de catelicidina tampoco están asociados a mayor presencia de complicaciones secundarias a neutropenia febril.

Los factores asociados al desarrollo de episodios de neutropenia febril en pacientes pediátricos fueron, la leucemia mieloide aguda, los valores intermedios de plaquetas, los pacientes menores de 5 años, aquellos con bajo peso y también los que recibieron vincristina en su tratamiento quimioterapéutico.

9 Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Cáncer en la niñez y la adolescencia. Ginebra: OPS; 2023. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/cancer-ninez-adolescencia>
2. Rivera-Luna R, Cárdenas-Cardos R, Olaya-Vargas A, Shalkow-Klincovstein J, Pérez-García M, Pérez-González O, *et al.* El niño de población abierta con cáncer en México. Consideraciones epidemiológicas. *An Med (Mex)*. 2015; 60(2): 91-97.
3. Muñoz-Pérez MJ, Casco S, Soto-Vega E. Distribución del cáncer infantil en el Estado de Puebla. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2017;16(3):167-171.
4. Organización Mundial de la Salud. Diagnóstico temprano de cáncer en la niñez. Ginebra: OPS; 2014. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34851/9789275318461-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
5. Gobierno de México. Programa de Cáncer en la Infancia y la adolescencia. México: Gobierno de México; 2023. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/censia/acciones-y-programas/programa-cancer-en-la-infancia-y-la-adolescencia>
6. Instituto Nacional del Cáncer. Cánceres infantiles. EUA: NIH; 2023. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/infantil>
7. Hutzen B, Paudel SN, Naeimi M, Cassady K, Lee D, Cripe T. Inmunoterapias para el cáncer pediátrico: panorama actual y perspectivas futuras. *Metástasis del cáncer*. 2019; 38(4): 573-594.
8. American Cancer Society. Estadificación del cáncer. Georgia: ACS; 2023. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/diagnostico-y-etapa-del-cancer/estadificacion-de-l-cancer.html>
9. American Cancer Society. Etapas del cáncer de origen primario desconocido. Georgia: ACS; 2023. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-origen-primario-desconocido/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/pruebas.html>
10. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica. Estadificación del cáncer infantil para registros de base poblacional. España: Universidad de Valencia; 2020. Disponible en: <https://redcan.org/storage/documents/3ee0fb65-3cc2-406a-8b6c-71c1ecd1d16f.pdf>
11. Instituto Nacional del Cáncer. Citotóxico. EUA: NIH; 2023. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/citotoxico>
12. Instituto Nacional del Cáncer. Citostático. EUA: NIH; 2023. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/citostatico>
13. American Cancer Society. ¿Qué es la terapia dirigida? Georgia: ACS; 2023. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/como-sobrellevar-el-cancer/tipos-de-tratamiento/terapia-dirigida/como-se-usa-la-terapia-dirigida.html>
14. Stanford Medicine. Quimioterapia en los niños. California:Stanford Medicine Children 's Health;2023. Disponible en: <https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=chemotherapy-for-children-90-P05832>

15. Benedí J, Gómez del Río MA. Fármacos antineoplásicos (y II). Farmacia Profesional. 2006; 20(3): 42-46.
16. American Brain Tumor Association. Quimioterapia [Internet]. EUA: ABTA; 2014 [citado en julio de 2023]. Disponible en: <https://www.abta.org/wp-content/uploads/2018/03/quimioterapia.pdf>
17. Lombardo G, Malinowsky V, Ferreirós L, Sapoznik M, Contreras A, Pérez S, *et al.* Citostáticos [Internet]. Argentina: Superintendencia de Riesgos del Trabajo; 2020 [citado en julio de 2023]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/20_guia_citostaticos.pdf
18. Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospitales. Medicamentos citostáticos [Internet]. España: Raíz; 2006 [citado en julio de 2023]. Disponible en: <https://www.sefh.es/libro/Wyeth/pdf/libro.pdf>
19. Musialek M, Rybaczek D. Hydroxyurea The Good, the Bad and the Ugly. Genes (Basel). 2021; 12(7): 1096. doi: 10.3390/genes12071096. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34356112/>
20. Gambim M, da Silva T, Bath S, de Arruda T, Trevizani R. Circumventing the side effects of L-asparaginase. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2021; 139(1):111616. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111616>. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221004017>
21. Maxwell M, Maher K. Chemotherapy-induced myelosuppression. Semin Oncol Nurs. 1992; 8(2): 113-123.
22. Russo M, Panini N, Fabbrizio P, Formenti L, Becchetti R, Matteo C, *et al.* Chemotherapy-induced neutropenia elicits metastasis formation in mice by promoting proliferation of disseminated tumor cells. Oncoimmunology. 2023; 12(1): 2239035. doi: 10.1080/2162402X.2023.2239035. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37538353/>
23. International Myeloma Foundation. Mielosupresión. Sao Paulo: International Myeloma Foundation Latin America; 2023. Disponible en: <https://myeloma.org.br/es/mielosupresion/>
24. American Cancer Society. Efectos secundarios de la quimioterapia. Georgia: ACS; 2023. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/como-sobrellevar-el-cancer/tipos-de-tratamiento/quimioterapia/efectos-secundarios-de-la-quimioterapia.html>
25. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. Cancer. 2004; 100(2):228-237. Disponible en: doi: 10.1002/cncr.11882.
26. Castelán-Martínez OD, Palomo-Colli MA, Barrios-López, VE, Silva-Jivaja K, Juárez-Villegas L, Castañeda-Hernández G. *et al.* Efficacy and safety of oral magnesium supplementation in reducing febrile neutropenia episodes in children with solid tumors treated with cisplatin-based chemotherapy: randomized clinical trial. Cancer Chemother Pharmacol. 2020; 86 (5): 673-679. doi: 10.1007/s00280-020-04155-4.
27. Mueller EL, Sabbatini A, Gebremariam A, Mody R, Sung L, Macy ML. Why pediatric patients with cancer visit the emergency department: United States, 2006-2010. Pediatr Blood Cancer. 2015; 62(3):490-495. doi: 10.1002/pbc.25288.
28. Lyman G, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol. 2014; 90(3): 190-199.
29. Rivas JR. Neutropenia febril: el punto de vista del hematólogo. Gaceta Mexicana de Oncología. 2016; 15(4): 212-221.

30. Klastersky J. Management of Fever in Neutropenic Patients with Different Risks of Complications. *Clin Infect Dis*. 2004; 39(1): 32-37. doi: 10.1086/383050.
31. White L, Ybarra M. Neutropenic fever. *Emerg Med Clin North Am*. 2014; 32(3):549-561. doi: 10.1016/j.emc.2014.04.002.
32. Tai E, Guy GP, Dunbar A, Richardson LC. Cost of Cancer-Related Neutropenia or Fever Hospitalizations, United States. 2012. *J Oncol Pract*. 2017; 13(6):552-561. doi: 10.1200/JOP.2016.019588.
33. Boccia R, Glapsy J, Crawford J, Aapro M. Chemotherapy-Induced Neutropenia and Febrile Neutropenia in the US: A Beast of Burden That Needs to Be Tamed?. *Oncologist*. 2022; 27(8): 625-636.
34. Muñoz VG. Costo-efectividad de la suplementación de magnesio para reducir los episodios de neutropenia febril en pacientes que recibieron quimioterapia a base de cisplatino. [tesis de licenciatura] Ciudad de México: Carrera de QFB, FES Zaragoza, UNAM; 2023.
35. Rivera-Salgado D, Valverde-Muñoz K, Ávila-Agüero ML. Febrile neutropenia in cancer patients: management in the emergency room. *Rev Chilena Infectol*. 2018; 35(1): 62-71. doi: 10.4067/s0716-10182018000100062.
36. Stern A, Carrara E, Bitterman R, Yahav D, Leibovici L, Paul M. Early discontinuation of antibiotics for febrile neutropenia versus continuation until neutropenia resolution in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 1(1): 1-47. doi: 10.1002/14651858.CD012184.pub2.
37. Rodrigues F, Dasilva G, Wexner S. Neutropenic enterocolitis. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(1): 42-47. doi: 10.3748/wjg.v23.i1.42.
38. González-Barca E, Fernández-Sevilla A, Carratalá J, Salar A, Peris J, Grañena A, Gudiol F. Prognostic factors influencing mortality in cancer patients with neutropenia and bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999; 18(8): 539-544. doi: 10.1007/s100960050345.
39. Stergiotis M, Ammann R, Droz S, Koenig C, Agyeman PKA. Pediatric fever in neutropenia with bacteremia-Pathogen distribution and in vitro antibiotic susceptibility patterns over time in a retrospective single-center cohort study. *PLoS One*. 2021; 16(2): 0246654. doi: 10.1371/journal.pone.0246654. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33577566/>
40. Organización Mundial de la Salud. Sepsis. Ginebra: OPS; 2024. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/sepsis>
41. Alsharawneh A. Effect of Undertriage on the Outcomes of Cancer Patients with Febrile Neutropenia, Sepsis, and Septic Shock. *Clin Nurs Res*. 2021; 30(8): 1127-1134.
42. Kochanek M, Schalk E, Bergwelt-Baildon M, Beutel G, Buchheidt D, Hentrich M, *et al*. Management of sepsis in neutropenic cancer patients: 2018 guidelines from the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) and Intensive Care Working Party (iCHOP) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2019; 98(5): 1051-1069. doi: 10.1007/s00277-019-03622-0.
43. Chen X, Zou X, Qi G, Tang Y, Guo Y, Si J, *et al*. Roles and Mechanisms of Human Cathelicidin LL-37 in Cancer. *Cell Physiol Biochem*. 2018; 47(3):1060-1073. doi: 10.1159/000490183.
44. Ciornei C, Sigurdardóttir T, Schmidtchen A, Bodelsson M. Antimicrobial and Chemoattractant Activity, Lipopolysaccharide Neutralization, Cytotoxicity, and Inhibition by Serum of Analogs of Human Cathelicidin LL-37. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49(7): 2845-2850 doi: 10.1128/AAC.49.7.2845-2850.2005.

45. Wang G. Structures of Human Host Defense Cathelicidin LL-37 and Its Smallest Antimicrobial Peptide KR-12 in Lipid Micelles. *J Biol Chem.* 2008; 283(47): 32637-43. doi: 10.1074/jbc.M805533200.
46. Davidson D, Currie A, Reid G, Bowdish D, MacDonald K, Ma R, et al. The Cationic Antimicrobial Peptide LL-37 Modulates Dendritic Cell Differentiation and Dendritic Cell-Induced T Cell Polarization. *J Immunol.* 2004; 172(2): 1146-1156. doi: 10.4049/jimmunol.172.2.1146.
47. Carretero M, Escámez M, García M, Duarte B, Holguín A, Retamosa L, et al. In vitro and In vivo Wound Healing-Promoting Activities of Human Cathelicidin LL-37. *J Invest Dermatol.* 2008; 128(1): 223-236. Disponible en: doi: 10.1038/sj.jid.5701043.
48. Tiosano D, Wildbaum G, Gepstein V, Verbitsky O, Weisman Y, Karin N, et al. The role of vitamin D receptor in innate and adaptive immunity: a study in hereditary vitamin D-resistant rickets patients. *J Clin Endol Metab.* 2013; 98(4): 1685-1693. doi: 10.1210/jc.2012-3858.
49. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan B, Krutzik S, et al. Toll-Like Receptor Triggering of a Vitamin D-Mediated Human Antimicrobial Response. *Science.* 2006; 311(5768):1770-1773. doi:10.1126/science.1123933.
50. Crespo-Lessmann A, Juárez-Rubio C, Plaza-Moral V. Role of toll-like receptors in respiratory diseases. *Arch Bronconeumol.* 2010; 46(3): 135-142. doi: 10.1016/j.arbres.2009.07.011.
51. Burton M, Steel P. The chemistry and biology of LL-37. *Nat Prod Rep.* 2009; 26(12): 1572-1584. doi: 10.1039/b912533g.
52. Sanderson J. Peptide-lipid interactions: insights and perspectives. *Org Biomol Chem.* 2005;3(2): 201-212. doi: 10.1039/b415499a.
53. Vandamme D, Landuyt B, Luyten W, Schoofs L. A comprehensive summary of LL-37, the factotum human cathelicidin peptide. *Cell Immunol.* 2012; 280(1): 22-35. doi: 10.1016/j.cellimm.2012.11.009.
54. Prietl B, Treiber G, Pieber T, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients.* 2013; 5(7):2502-2521. doi: 10.3390/nu5072502.
55. Knowledge Translation. Prospective study calculator. Toronto: Knowledge translation program; 2017. Disponible en: <https://ebm-tools.knowledgetranslation.net/calculator/prospective/>
56. Acen E, Worodria W, Kateete D, Olum R, Joloba M, Akintola A, et al. Association of circulating serum free bioavailable and total vitamin D with cathelicidin levels among active TB patients and household contacts. *Sci Rep.* 2023; 13(1): 5365. doi: 10.1038/s41598-023-32543-2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37005478/>
57. Acen E, Kateete D, Worodria W, Olum R, Joloba M, Bbuye M, et al. Evaluation of circulating serum cathelicidin levels as a potential biomarker to discriminate between active and latent tuberculosis in Uganda. *PLoS One.* 2022; 17(8): 0272788. doi: 10.1371/journal.pone.0272788. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36018845/>
58. Plataki M, Vamvoukaki R, Samonis G, Bikis C, Gorgomiti M, Papadakis J, et al. Vitamin D and Cathelicidin (LL-37) Status in Patients with Type 2 Diabetes and Staphylococcus aureus Nasal Carriage. *Rev Diabet Stud.* 2021; 17 (1): 30-37. doi: 10.1900/RDS.2021.17.30.
59. Gedik A, Cakir E, Gokdemir Y, Uyan Z, Kocyigit A, Torun E, et al. Cathelicidin (LL-37) and human β 2-defensin levels of children with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Clin Respir J.* 2017; 11(2): 243-247. doi: 10.1111/crj.12331.

60. Korucu E, Ozyigit L, Ortakoylu M, Bahadir A, Akalin E, Kara A. Cathelicidin as a link between sarcoidosis and tuberculosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2015; 32(3):222-227.
61. Ruiz-Tagle C, Romero F, Naves R, Balcells M. Vitamin D and cathelicidin levels and susceptibility to *Mycobacterium tuberculosis* infection acquisition in household contacts. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2023; 41(8): 489-493. doi: 10.1016/j.eimce.2022.04.013.
62. Sanders E, Burkes R, Mock J, Brown T, Wise R, Hansel N, *et al.* Bronchoalveolar Lavage and Plasma Cathelicidin Response to 25-Hydroxy Vitamin D Supplementation: A Pilot Study. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2021; 8(3): 371-381. doi: 10.15326/jcopdf.2021.0220.
63. Hase K, Eckmann L, Leopard J, Varki N, Kagnoff M. Cell differentiation is a key determinant of cathelicidin LL-37/human cationic antimicrobial protein 18 expression by human colon epithelium. *Infect Immun.* 2002; 70(2): 953-963. doi: 10.1128/IAI.70.2.953-963.2002.
64. Pütsep K, Carlsson G, Boman H, Andersson M. Deficiency of antibacterial peptides in patients with morbus Kostmann: an observation study. *Lancet.* 2002; 360(9340): 1144-1149. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11201-3.
65. Nagaoka I, Tamura H, Reich J. Therapeutic Potential of Cathelicidin Peptide LL-37, an Antimicrobial Agent, in a Murine Sepsis Model. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(17): 5973. doi: 10.3390/ijms21175973. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32825174/>
66. Bolatchiev A, Baturin V, Bolatchieva E. Andrographolide and 4-Phenylbutyric Acid Administration Increase the Expression of Antimicrobial Peptides Beta-Defensin-1 and Cathelicidin and Reduce Mortality in Murine Sepsis. *Antibiotics.* 2022; 11(11): 1629. doi: 10.3390/antibiotics11111629. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36421273/>
67. Chen J, Vitteta L. The Role of Butyrate in Attenuating Pathobiont-Induced Hyperinflammation. *Immune Netw.* 2020; 20(2):15. doi: 10.4110/in.2020.20.e15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32395367/>
68. Singh D, Vaughan R, Kao C. LL-37 Peptide Enhancement of Signal Transduction by Toll-like Receptor 3 Is Regulated by pH. *J Biol Chem.* 2014; 289(40): 27614-27624. doi: 10.1074/jbc.M114.582973.
69. Grönberg A, Zettergren L, Agren M. Stability of the cathelicidin peptide LL-37 in a non-healing wound environment. *Acta Derm Venereol.* 2011; 91(5): 511-515. doi: 10.2340/00015555-1102.
70. Duplantier A, van Hoek M. The Human Cathelicidin Antimicrobial Peptide LL-37 as a Potential Treatment for Polymicrobial Infected Wounds. *Front Immunol.* 2013; 4(1):143. doi: 10.3389/fimmu.2013.00143. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23840194/>
71. Rashki S, Safardoust-Hojaghan H, Mirzaei H, Abdulsahib W, Mahdi M, Salavati-Niasari M, *et al.* Delivery LL37 by chitosan nanoparticles for enhanced antibacterial and antibiofilm efficacy. *Carbohydr Polym.* 2022; 291(1): 119634. doi: 10.1016/j.carbpol.2022.119634. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35698353/>