



SINALOA

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE

FACULTAD DE MEDICINA

MAESTRÍA EN CIENCIAS EN BIOMEDICINA

MOLECULAR

**Niveles séricos de lactoferrina en niños con cáncer que reciben
quimioterapia versus niños sanos**

TESIS

Que presenta

Med. Esp. Joel Rueda Cárdenas

Para obtener el Grado de

MAESTRO EN CIENCIAS

EN

BIOMEDICINA MOLECULAR

Directores

Dra. Nidia Maribel León Sicairos

Dr. Jesús Javier Martínez García

Culiacán, Sinaloa, México

Enero de 2020

Este trabajo fue realizado en el Laboratorio de Biología Celular de la Maestría en Ciencias en Biomedicina Molecular de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Sinaloa, bajo la dirección de la Dra. Nidia Maribel León Sicairos y Dr. Jesús Javier Martínez García, y la asesoría del Dr. Vicente Adrián Canizalez Román, Dr. Jorge Adalberto Velázquez Román, M.C. Uriel Alberto Angulo Zamudio y Dr. Héctor Manuel Flores Villaseñor. Contó con financiamiento del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, con número de registro CB-2014-236546. Joel Rueda Cárdenas recibió beca del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, con número de becario 479982, de la convocatoria 291236.



Universidad Autónoma de Sinaloa
Facultad de Medicina
 ACTA DE REVISION DE TESIS



En la ciudad de Culiacán Sinaloa, siendo las 10 horas del día 29 del mes de Enero del 2020, se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de Tesis, designada por el Cuerpo Académico de la Maestría en Biomedicina Molecular, de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Sinaloa, para examinar la tesis titulada:

Niveles séricos de lactoferrina en niños con cáncer que reciben quimioterapia versus niños sanos

Presentada por el alumno:

<u>Rueda</u>	<u>Cárdenas</u>	<u>Joel</u>
Nombre Paterno	Apellido Materno	Nombre (s)
Con registro:		
93	15	21 5 - 9

Aspirante de:

Maestría en Biomedicina Molecular

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron APROBAR LA TESIS, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

COMISIÓN REVISORA
Directores de tesis

Nidia Maribel León Sicauros

Dra. Nidia Maribel León Sicauros

Jesús

Dr. Jesús Javier Martínez García

Revisores de tesis

Vicente Adrián Canizalez Román

Dr. Vicente Adrián Canizalez Román

Jorge Adalberto Velázquez Román

Dr. Jorge Adalberto Velázquez Román

Héctor Manuel Flores Villaseñor

Dr. Héctor Manuel Flores Villaseñor




Universidad Autónoma de Sinaloa Facultad de Medicina



CARTA DE CESIÓN DE DERECHOS

En la Ciudad de Culiacán Sinaloa el día ___ del mes de ___ del año 2020, el que suscribe Joel Rueda Cárdenas, alumno del Programa de **Maestría en Biomedicina Molecular** con número de registro 9315215-9, adscrito a Laboratorio de Biología Celular, CIASaP, manifiesta que realizó su trabajo de Tesis bajo la dirección de la Dra. Nidia Maribel León Sicaños y de Dr. Jesús Javier Martínez García, del CIASaP, Facultad de Medicina, y cede los derechos del trabajo titulado: Comparación de niveles séricos de lactoferrina en niños con cáncer que reciben quimioterapia en el Hospital Pediátrico de Sinaloa versus niveles séricos de lactoferrina en niños sanos, a la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Sinaloa y a los Directores de Tesis para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso del autor y director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección de correo electrónico nidialeon@uas.edu.mx. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.



Med. Esp. Joel Rueda Cárdenas

AGRADECIMIENTOS

A mis padres.

A mis 3 hijas Valeria, Rosamaría y Joeli, que son mi motivación todos los días.

A mi maestro y asesor Dr. Jesús Javier Martínez García por creer en mí y darme la confianza.

A la Dra. Nidia Maribel León Sicaños por ser mi Directora de tesis y darme la oportunidad de aprender sobre Investigación y Biomedicina.

A los directivos del Hospital Pediátrico de Sinaloa, Jefe de servicio de la Unidad de Hematología y Oncología Dra. Obdilia Gutiérrez Guzmán, enfermeras, médicos adscritos, personal del laboratorio, químicos, y sobre todo a los padres de los niños por la confianza.

A los niños con cáncer que son la razón de este trabajo de investigación.

A M.C. Uriel Angulo Zamudio por su ayuda y asesoría con la técnica de ELISA.

A todos mis maestros y compañeros de la maestría, además del personal del Laboratorio de Biología Celular del Centro de Investigación aplicado a la Salud Pública, de la Facultad de Medicina en la Universidad Autónoma de Sinaloa.

ÍNDICE

	Pág.
ÍNDICE DE FIGURAS	vi
ÍNDICE DE CUADROS Y TABLAS	vii
I RESUMEN	viii
ABSTRACT	ix
II ANTECEDENTES	1
III PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	38
IV JUSTIFICACIÓN	39
V HIPOTESIS	40
VI OBJETIVOS	
6.1 OBJETIVOS GENERALES	41
6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	41
VII MATERIALES Y MÉTODOS	42
IX DISCUSIÓN	55
X CONCLUSIONES	60
XI BIBLIOGRAFÍA	61
ABREVIATURAS	71
ANEXOS	72
Carta de consentimiento informado	72
Hoja de recolección de datos	73

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Etapas de maduración del neutrófilo y sus productos de secreción	25
Figura 2	Etapas de activación, migración y desgranulación del neutrófilo	27
Figura 3	Desgranulación del neutrófilo e interacción con otras células en inflamación aguda por lesión tisular secundaria a trauma o infección	30
Figura 4	Estructura de la proteína Lactoferrina (forma holo), se pueden observar los lóbulos N y C, así como los diferentes dominios (C ₁ , C ₂ , N ₁ y N ₂); los iones férricos aparecen entre ambos dominios en los dos lóbulos como esferas de color morado	34

ÍNDICE DE CUADROS Y TABLAS

Cuadro 1	Fármacos usados con más frecuencia en la quimioterapia de niños con cáncer y sus efectos adversos	14
Cuadro 2	Criterios para el diagnóstico de sepsis	20
Cuadro 3	Operacionalización de variables	43
Tabla I	Signos de alerta de cáncer infantil	6
Tabla II	Diferencias principales entre las LLA y las LMA	8
Tabla III	Translocaciones cromosómicas más frecuentes en LLA	10
Tabla IV	Grados de malignidad de los tumores del sistema nervioso según la OMS	12
Tabla V	Características sociodemográficas de los pacientes del presente estudio	49
Tabla VI	Estado inmunológico de los pacientes	50
Tabla VII	Frecuencia de complicaciones en los niños con cáncer que reciben quimioterapia	52
Tabla VII	Valores de lactoferrina en niños sanos y niños con cáncer	53
Tabla IX	Comparación de los niveles séricos de Lactoferrina en niños con cáncer que reciben quimioterapia y presentan complicaciones versus los que no las presentan	54

I RESUMEN

Introducción. Lactoferrina (Lf) es una proteína liberada por los neutrófilos como parte de la respuesta inmune innata. Dentro de sus funciones biológicas destacan sus actividades antimicrobiana y anticancerígena. Por otro lado, una de las características de los niños con cáncer tratados con quimioterapia es que la cuenta absoluta de neutrófilos está disminuida, de esta manera; aumenta el factor de riesgo para que desarrollen infecciones y sepsis. Existe muy poca información sobre los niveles séricos de Lf en este tipo de pacientes, y en nuestros niños no se conocen a detalle los niveles séricos de Lf en niños con cáncer que reciben quimioterapia, ni los valores de Lf en niños sanos.

Objetivo. Comparar los niveles séricos de lactoferrina en niños con cáncer que reciben quimioterapia versus niños sanos.

Material y métodos. Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo, y transversal en niños con cáncer que reciben quimioterapia en el Hospital Pediátrico de Sinaloa "Dr. Rigoberto Aguilar Pico". Se analizaron muestras de sangre de todos los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y se cuantificaron los niveles séricos de Lf en 109 niños con cáncer que recibían quimioterapia y en 88 niños sanos (bajo consentimiento informado), mediante la técnica de ELISA utilizando el Kit Bovine Lactoferrin ELISA Quantitation set (Betyl). El análisis de los datos se realizó mediante frecuencias absolutas y porcentajes para variables categóricas, mediana y rangos intercuartílicos (RIC_{25,75}) para variables numéricas y Chi cuadrada fue utilizada para la comparación de frecuencias en variables categóricas. Por otro lado para la comparación de variables numéricas continuas en 2 grupos se utilizó la prueba U de Mann-Whitney y para más de 2 grupos el análisis de la varianza de Kruskal Wallis en el paquete estadístico SPSS versión 22.0.

Resultados: En el presente estudio, la prevalencia de neutropenia en niños con cáncer que reciben quimioterapia fue de 45.8 % y de niños con sepsis fue de 11 %. Por otro lado, los niveles de Lf séricos en niños con cáncer que reciben quimioterapia fueron menores con un valor de 2.49 ng/dl (RIC_{0.95,5.18}), comparado con el valor de los niños sanos, que fue de 45.26 ng/dl (RIC_{1.47,92.08}), con un nivel de significancia estadística menor a 0.05 (0.000). Así mismo, cuando se determinó la concentración de Lf en niños con cáncer que reciben quimioterapia y que presentaron complicaciones contra aquellos que no las presentaron, se

encontró que los niños con sepsis tuvieron una menor concentración de Lf comparado con los niños que no tenían sepsis ($P=0.026$), también se encontraron menores niveles de Lf sérica en niños no desnutridos en comparación con niños sin desnutrición ($P= 0.027$).

Conclusiones: Los niños sanos presentan mayores niveles de Lf comparado con los niveles de niños con cáncer que reciben quimioterapia. En niños con cáncer que reciben quimioterapia en complicaciones tales como sepsis y desnutrición los niveles séricos de lactoferrina son menores comparados con aquellos niños que no presentan estas complicaciones.

ABSTRACT

Introduction. Lactoferrin (Lf) is a protein released by neutrophils during the innate immune response. Lf has many activities for example antimicrobial and anticancer properties. On the other hand, one of the characteristics of children with cancer who are treated with chemotherapy is that the absolute count of neutrophils is diminished, and this is one of the most important factors for developing infections and sepsis. There are fewer works published about information on serum levels of Lf in this type of patients, and in our children the level of children with cancer or children healthy are unknown.

Objective: To compare serum levels of Lf in pediatric patients with cancer treated with chemotherapy versus Lf levels from healthy children.

Material and Methods: A prospective, descriptive and analytic transversal study was carried out at the Pediatric Hospital of Sinaloa "Dr Rigoberto Aguilar Pico". Blood samples were taken from patients who had inclusion criteria and then they samples were prepared and processed and the lactoferrin was measured in 109 children affected with cancer and treated with chemotherapy and from 89 healthy children (under informed consent). The concentrations of lactoferrin were quantified in samples by using a Bovine Lactoferrin ELISA Quantitation Set (Bethyl). Data analysis was performed by using absolute frequencies and percentages for categorical variables, and median and interquartile ranges (RIC_{25,75}) for numerical variables. Chi square was used for the comparison of frequencies in categorical variables. On the other hand for the comparison of continuous numerical variables in 2 groups was the Mann-Whitney U test and for more than 2 groups the analysis of Kruskal Wallis variance in the SPSS statistical package version 22.0

Results: In the present study, the prevalence of neutropenia in children with cancer treated with chemotherapy was 45.0% and the prevalence of sepsis was 11%. On the other hand, serum Lf levels in children with cancer treated with chemotherapy were lower with a value of 2.49 ng/dl (RIC_{0.95,5.18}), compared with the value of healthy children, which was 45.26 ng/dl (RIC_{1.47,92.08}), with a level of statistical significance less than 0.5 (0.000). Likewise, when the concentration of Lf was determined in children with cancer treated with chemotherapy and who presented some complications such as sepsis and malnutrition; it was

found that children with sepsis had a lower concentration of Lf compared to those children who did not have sepsis ($P = 0.026$). Lower levels of serum Lf were also found in non-malnourished children compared to children without malnutrition ($P = 0.027$).

Conclutions. Healthy children have higher levels of Lf compared to the levels of children with cancer treated with chemotherapy. In children with cancer treated with chemotherapy in complications such as sepsis and malnutrition, serum lactoferrin levels are lower compared to those who did not have these complications.

II ANTECEDENTES

II.1 Cáncer infantil

El cáncer pediátrico es un factor creciente en la morbilidad y mortalidad mundial. La tasa de incidencia se encuentra entre 100 y 180 casos por 1 millón de niños al año y de hecho constituye la segunda causa de muerte después de los accidentes (Juárez-Ocaña et al., 2004; Moody et al., 2006). El cáncer en el niño comprende en general, los casos de neoplasias que se presentan en el grupo de 0 a 14 años aunque, algunos registros incluyen también a los casos que se presentan entre los 15 a 19 años (Fajardo-Gutierrez, Rendon-Macias, and Mejia-Arangure, 2011; Rivera-Luna et al., 2014).

Las neoplasias más prevalentes en México son: Las leucemias, siendo el cáncer más frecuente en la infancia con el 31% (Rivera-Luna et al., 2014). En estas la leucemia linfoblástica aguda (LLA), representa el 77% de todas las leucemias (Fajardo-Gutierrez, Rendon-Macias, and Mejia-Arangure, 2011; Rivera-Luna et al., 2014). Le siguen en frecuencia los tumores del sistema nervioso central (SNC), donde el meduloblastoma es el cáncer más frecuente representando aproximadamente el 20% de los casos de cáncer en SNC (Fajardo-Gutierrez, Rendon-Macias, and Mejia-Arangure, 2011). Los linfomas representan la tercera causa de malignidad en niños y adolescentes, de ellos el linfoma no Hodgkin (LNH) es el más prevalente, mientras que en pacientes mayores de 18 años la enfermedad de Hodgkin es predominante. De los tumores óseos, el osteosarcoma (OS) y el sarcoma de Ewing (SEW) son las 2 malignidades más frecuentes en niños y adolescentes con el 6% aproximadamente. El rabdomiosarcoma (RMS) y el sarcoma no rabdomiosarcoma de tejidos blandos son los

principales tipos de sarcomas de tejidos blandos. Estos representan el 7% de todas las malignidades en la infancia. El neuroblastoma (NB), es el cáncer más frecuente del sistema nervioso simpático y es el tumor intracraneal más común en la infancia. De los tumores renales y hepáticos el nefroblastoma y hepatoblastoma respectivamente son los más prevalentes. El retinoblastoma es la neoplasia de ojo más común en niños y representa aproximadamente el 2.5% de todas las neoplasias en la edad pediátrica (Fajardo-Gutierrez, Rendon-Macias, and Mejia-Arangure, 2011; Rivera-Luna et al., 2014; Calderón-Guzmán et al., 2009).

Etiología

El cáncer en niños al igual que el cáncer en general se considera de origen multifactorial, ya que intervienen factores genéticos y ambientales, estilos de vida y comorbilidades médicas (SEOM, 2011). Se requiere pues que algunos o todos estos factores influyan en la célula predispuesta y finalmente hacer que interaccionen genes alterados convirtiendo una célula en tumoral, estos genes llamados oncogenes pueden ser controladores del crecimiento o reparadores del ADN dañado (Editorial Nature Cell Biology, 2012; DeBerardinis et al., 2008). Este proceso se conoce como tumorigénesis. Actualmente sabemos que intervienen factores exógenos, genéticos y epigenéticos. Un ejemplo es la mutación en un alelo del gen MEN2 (Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2), podemos destacar el WT1, localizado en la región cromosómica 11p13, su alteración favorece la aparición de tumores de Wilms infantiles (Wang et al., 2012). otro conocido gen de supresión tumoral es el RB1, su insuficiencia da

lugar a la aparición de retinoblastomas, también es un gen supresor el gen PTEN, que codifica una fosfatasa que antagoniza la vía de señalización del gen PI3K a través de la actividad fosfatasa lipídica y regula negativamente la vía del gen MAPK a través de la actividad fosfatasa proteica, se encuentra sobre expresada en: tumores vasculares, gliomas, astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGAS por sus siglas en inglés), hamartomas y angiomiolipomas, entre otros (Du and Searle, 2009; Cage et al., 2012). El gen PTEN es uno de los genes más frecuentemente mutados o delecionados en las células tumorales (Hasle, Matreyek, and Fowler, 2019). Existen algunos síndromes que predisponen a los niños a desarrollar cáncer como son Xeroderma pigmentoso, Anemia de Fanconi, Ataxia telantigectasia, Síndrome de Bloom, Denny Drash, Frasier, Neurofibromatosis, Hemihipertrofia o hemihiperplasia aislada, Síndrome de Beckwith-Wiedemann, Síndrome de Sotos (Cage et al., 2012; Hasle, Matreyek, and Fowler, 2019; Pollack et al., 2006).

En cuanto a la epigenética se refiere a la expresión propia del ADN de una célula a otra, que puede ser heredada o no, pero que no modifica las secuencias primarias de nucleótidos (Marquardt, Factor, and Thorgerisson, 2010). La regulación epigenética se realiza fundamentalmente mediante la metilación de regiones promotoras de los genes o mediante la desacetilación de histonas. La metilación es un proceso fundamentalmente inactivador de genes, mientras que la hipometilación es fundamentalmente activadora. Esta alteración en la expresión génica puede afectar no solo a estos genes, sino a aquellos que pueden ser dianas farmacológicas, aumentando o disminuyendo la efectividad de algunos tratamientos antitumorales (Marquardt, Factor, and Thorgerisson, 2010; Biswas and Rao, 2018). La

carcinogénesis tiene pues, cuatro fases: la iniciación tumoral, mediante la cual se produce daño irreparable en el ADN celular; la promoción tumoral, por la cual se produce una expansión clonal de la célula tumoral donde se ha iniciado la carcinogénesis; la conversión maligna, que es la transformación de una célula de preneoplásica en neoplásica y donde ya tiene un fenotipo tumoral; y la progresión tumoral, que es cuando la célula neoplásica comienza su expansión y crecimiento descontrolado (Marongiu et al., 2012; Ghavami et al., 2009; Stephens and Aigner, 2009).

Entre los factores exógenos implicados en la tumorogénesis, tenemos agentes físicos, químicos y biológicos. Las radiaciones ultravioletas, tanto UV-A como UV-B, pero fundamentalmente esta última, que es un estímulo mitogénico natural para los melanocitos. Radiaciones ionizantes de más de 100 cGy de irradiación corporal total (Martin-Moreno, Soerjomataram, and Magnusson, 2008; Bandara and Carpenter, 2019). En el caso de exposiciones in útero, existe capacidad un tanto teratogénica fundamentalmente en el primer trimestre del embarazo, así como de aumento del riesgo postnatal de tumores en los hijos de madres expuestas a radiación estando embarazadas en el segundo trimestre, con picos de incidencia entre los 2 y 9 años de edad (Tanday, 2015). Una fuente de radiación ionizante es también la iatrógena, secundaria a la utilización de radioterapia para la curación de tumores, relacionada, en ocasiones, con la aparición de segundos tumores años después en niños tratados con esta técnica, así como de cataratas, entre otros problemas médicos (NHI, 2017; Reid and States, 2018). En cuanto a los agentes químicos se conoce la relación de cáncer y exposición a derivados bencénicos, alquilantes y algunos compuestos hormonales, dietil estil

bestrol, alcohol, la misma quimioterapia, busulfán, alquilantes, radioterapia e inmunosupresores (Reid and States, 2018; Mazonakis et al., 2004). Agentes infecciosos también se han relacionado con la tumorigénesis, por ejemplo retrovirus, virus EbsteinBarr, Papiloma virus humano, virus de la hepatitis B y C, bacterias como *Helicobacter pylori* (Cam, 2014; Parkin et al., 2019).

Existen diversas cromosomopatías, como el síndrome de Down o el síndrome de Turner, deleción 13q14 y otras translocaciones, trisomías, inversiones en la célula tumoral que predisponen al individuo que las padece a un aumento de su riesgo tumoral (Boice and Linet, 1994; Fores-Martos et al., 2015; Atkin, 1986).

Debemos considerar también la alteración de la vía por la cual se produce la apoptosis que está directamente relacionada con la proliferación de las células tumorales, ya que las células cancerosas tienen una reducción o inhibición de las vías de la apoptosis, permitiendo su supervivencia. Un aumento de la actividad de las telomerasas puede contribuir, junto con otros factores, a la proliferación celular de la célula tumoral, siendo esto especialmente frecuente en las leucemias linfoides agudas (Hassan et al., 2014; Lowe and Lin, 2000).

Diagnóstico de cáncer infantil

La historia clínica es la herramienta más eficaz en la identificación de los síndromes de predisposición a cáncer ya mencionados. El cáncer infantil puede manifestarse en sus etapas

iniciales con clínica similar a procesos frecuentes y benignos. Los signos y síntomas identificados que con más frecuencia se asocian a cáncer se describen en la tabla I. Entre el 55-80% de las masas mediastínicas en la infancia son de naturaleza maligna (Fragkandrea, Nixon, and Panagopoulou, 2013).

Tabla I. Signos de alerta de cáncer infantil. Modificado de Fragkandrea et al 2013.

Signos y síntomas	Características clínicas de sospecha
Palidez, fatiga, malestar	Especialmente, si es persistente y si se asocia a signos de infiltración de médula ósea (fiebre inexplicada, infecciones recurrentes, diátesis hemorrágica) y/o adenopatías
Fiebre	Prolongada (> 2 semanas) no justificada, asociada a pérdida de peso, sudoración nocturna, palidez, petequias, masa, dolor óseo, adenopatías
Infecciones recurrentes o persistentes	Asociadas a palidez, petequias, pérdida de peso, dolor óseo, adenopatías, hepatoesplenomegalia o masa palpable
Anorexia y pérdida de peso	Prolongada y no justificada, especialmente si se acompaña de pérdida de peso y otros signos de alarma (infecciones recurrentes, fiebre, palidez, adenopatías, hepatoesplenomegalia)
Adenopatías localizadas	Persistentes o progresivas que no se resuelven en 4-6 semanas o que no responden al tratamiento antibiótico; tamaño > 2 cm, duras, no dolorosas, supraclaviculares o epitrocleares
Generalizadas o localizadas	

	Asociadas a fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, malestar, palidez, hepatoesplenomegalia
Manifestaciones hemorrágicas (petequias, equimosis, epistaxis recurrente, sangrado de encías)	Persistentes o combinadas con otros signos de infiltración de médula ósea (palidez, fatiga, infecciones recurrentes)
Cefalea	De aparición reciente, matutina o que despierta por la noche, sin antecedentes de migraña, asociada a vómitos o clínica neurológica (parálisis craneal, signos motores o sensoriales), localización occipital, con empeoramiento al acostarse
Deterioro del rendimiento escolar, cambios de carácter	De inicio reciente, progresivos y no justificados
Masa abdominal palpable	Cualquier masa (excepto en período neonatal) es sospechosa de malignidad, especialmente cuando se asocia a vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, hematuria o hipertensión
Hepatomegalia	Siempre ha de ser investigada, incluso en casos asintomáticos
Vómitos	Persistentes o recurrentes; asociados a cefalea matutina o masa abdominal
Dolor óseo, artralgiar/artritis, cojera o negativa a andar	Dolor óseo que despierta por la noche, duración > 2 semanas, localizado, asociado a inflamación, no mejora con AINEs
Dolor de espalda, cifoescoliosis, lordosis, tortícolis	Dolor de espalda de aparición súbita, edad < 4 años, empeoramiento nocturno, asociado a fiebre o clínica neurológica, sin antecedente traumático, no mejora con AINEs
Masas o bulto en extremidades, cabeza, cuello o tronco	Cualquier masa palpable de aparición reciente, localización profunda en fascia, no dolorosa, dura, diámetro > 2 cm, asociada a adenopatías regionales
Retención de orina/enuresis	Reciente, asociada a clínica neurológica o masas abdominales
Masa o inflamación escrotal	Reciente; varicocele derecho aislado
Inflamación/sangrado de encías	No justificado
Manifestaciones dermatológicas	Eccema que no responde al tratamiento; nódulos subcutáneos
AINEs: antiinflamatorios no esteroideos.	

Las leucemias agudas constituyen el grupo de neoplasias más frecuentes en la edad pediátrica. La LLA comprende el 80% de todas las leucemias agudas en este grupo de edad (ACS, 2010). Aunque la etiología se desconoce, se han descrito algunos factores predisponentes genéticos, virales y ambientales (Fragkandrea, Nixon, and Panagopoulou, 2013). Las manifestaciones clínicas suelen ser la consecuencia de la ocupación de la médula ósea por las células leucémicas (anemia, trombopenia y neutropenia) (Fragkandrea, Nixon, and Panagopoulou, 2013). El diagnóstico se realiza mediante el análisis morfológico, citogenético y molecular del aspirado de médula ósea. El tratamiento dura aproximadamente dos años. El pronóstico de los niños con LLA ha mejorado espectacularmente en las últimas décadas gracias a los nuevos fármacos y al tratamiento adaptado al riesgo de los pacientes (Fajardo-Gutierrez, Rendon-Macias, and Mejia-Arangure, 2011; ACS, 2010). En la actualidad, la tasa de curación global de las LLA se aproxima al 90% de los pacientes en los países desarrollados. La LLA es la consecuencia de la transformación maligna de una célula progenitora linfoide inmadura que tiene la capacidad de expandirse y formar un clon de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de su diferenciación (Rivera-Luna et al., 2014; ACS, 2010). La leucemia mieloblástica aguda (LMA), aunque no es tan frecuente como la LLA (tan solo el 15-25% de las leucemias pediátricas), es la responsable del 20-30% de las muertes por leucemia en la edad pediátrica. Esto es debido a la peor respuesta al tratamiento quimioterapéutico, al mayor número de complicaciones hemorrágicas e infecciosas al diagnóstico y a la necesidad de

tratamientos más agresivos, como el trasplante de progenitores hematopoyéticos. En la Tabla II se describen las diferencias más importantes entre las leucemias LLA y LMA.

Tabla II. Diferencias principales entre las LLA y las LMA (Taga et al., 2016).

	LMA	LLA
Presentación clínica	<ul style="list-style-type: none"> - Síntomas constitucionales más marcados (fiebre, anorexia...) - Sangrado mucosa oral, epistaxis, púrpura, petequias - Adenopatías 	<ul style="list-style-type: none"> - Fiebre frecuente - Hepatoesplenomegalia y linfadenopatías como expresión de enfermedad extramedular - Petequias, púrpura - Dolores óseos
Morfología de los blastos en el subtipo más frecuente	<ul style="list-style-type: none"> - Grandes - Núcleo irregular - Cromatina irregular - Citoplasma abundante con gránulos y bastones de Auer 	<ul style="list-style-type: none"> - Pequeños - Núcleo grande - Cromatina homogénea - Citoplasma escaso
Histoquímica	<ul style="list-style-type: none"> - Mieloperoxidasa - Sudán negro - Esterasa inespecífica 	<ul style="list-style-type: none"> - Ácido periódico de Schiff - Fosfatasa ácida (células T)
Inmunofenotipo	<ul style="list-style-type: none"> - CD13, CD14, CD33 	<ul style="list-style-type: none"> - Cel. B: CD10, CD19, CD22, TdT - Cel. T: CD3, CD7, CD5, CD2, TdT
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> - Quimioterapia intensiva - TPH en 1ª remisión completa (si alto riesgo) - Corta duración (<9 meses) 	<ul style="list-style-type: none"> - Quimioterapia menos intensa - TPH solo para recaídas y pacientes de muy alto riesgo - Larga duración (2-3 años)
Pronóstico (supervivencia libre de enfermedad)	<ul style="list-style-type: none"> - Aprox. 60-70% 	<ul style="list-style-type: none"> - Riesgo standard: 90-95% - Alto riesgo: 75% - Lactantes aprox. 50%
TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.		

Existen distintas formas de clasificar las LLA. La que se utiliza en la actualidad distingue a las LLA según el estadio madurativo de sus blastos y tiene implicaciones pronósticas. Se han realizado múltiples clasificaciones morfológicas de las LLA. La más antigua es la realizada por el grupo de trabajo Francés-Americano-Británico (FAB), que tiene una aceptación universal, pero que en la actualidad, ya casi no se utiliza y se clasifican en: L1, L2 y L3 (Arber, 2019; Amaki, 1982). La aparición de los anticuerpos monoclonales y las mejoras que se han realizado en las técnicas de citometría de flujo y de reacción en cadena de la polimerasa han permitido clasificar las LLA en distintos tipos, según el estadio madurativo de sus linfoblastos. Esta clasificación es la más utilizada en la actualidad y tiene implicaciones pronósticas y para el tratamiento (Arber, 2019; Amaki, 1982).

Los avances de las técnicas y conocimientos de la biología molecular de los últimos años han permitido identificar casi el 100% de las anomalías citogenéticas de las células leucémicas (Arber, 2019; Vasighizaker, Sharma, and Dehzangi, 2019). Estas pueden afectar al número total de cromosomas o a su estructura. Se ha comprobado que la hiperdiploidía (aumento del número de cromosomas >51) en los linfoblastos es un factor de buen pronóstico. En la actualidad, sabemos que esto es debido a que las células leucémicas hiperdiploides tienen una mayor predisposición a la apoptosis, porque son capaces de acumular mayor concentración de metabolitos activos del metotrexato (poliglutamatos) y, por ello, son más sensibles a este fármaco (Castelli, Pelosi, and Testa, 2016). De todas las anomalías cromosómicas estructurales, las translocaciones son las más frecuentes (Tabla III).

Tabla III. Translocaciones cromosómicas más frecuentes en LLA

Translocación	Frecuencia	Genes afectados	Características
t(1:19)(q23;p13)	5-6%	E2A-PBX1	Fenotipo pre-B hiperleucocitosis. Necesario tratamiento intensivo
t(9:22)(q34;p11)	3-5%	BCR-ABL	Cromosoma Philadelphia. Tratamiento imatinib. Hiperleucocitosis
t(4:11)(q21;p23)	2%	MLL-AF4	Estirpe B. Asociada a LLA lactante. Hiperleucocitosis. Pronóstico pobre
t(12:21) (p13;q22)	25% de las LLA B pre	TEL-AML	Fenotipo B. Buen pronóstico. Marcada sensibilidad a la asparraginasa

Tomado de: Tasian SK, Loh ML, Hunger SP. Childhood acute lymphoblastic leukemia: Integrating genomics into therapy (Tasian, Loh, and Hunger, 2015).

Los tumores primarios del SNC son los segundos más frecuentes en la infancia, tras las leucemias, siendo la segunda causa de muerte por cáncer infantil (Lam et al., 2019). Su sintomatología se debe a la invasión y compresión del tejido nervioso adyacente, así como al aumento de la presión intracraneal por efecto de masa o por hidrocefalia obstructiva (Fruhwald and Rutkowski, 2011). La presentación clínica es muy heterogénea. La clasificación de los tumores cerebrales se realiza en función de la estirpe celular a partir de la cual se origina el tejido anormal. El diagnóstico de tumor cerebral puede ser muy difícil en los niños, sobre todo en los más pequeños pues incapaces de referir sus síntomas (Coven et al.,

2018). Por otra parte, el curso puede ser insidioso y con manifestaciones poco específicas, tales como: cambios de carácter, irritabilidad o vómitos. Existen diversas opciones de tratamiento que, fundamentalmente, son: cirugía, quimioterapia y radioterapia, en sus diversas formas (Fisher, 2014). Tradicionalmente, la quimioterapia se empleaba solo en tumores malignos con alto riesgo, como el meduloblastoma y los astrocitomas de alto grado. En los últimos años, se está utilizando quimioterapia en gliomas de bajo grado incompletamente extirpados, o tras la progresión tumoral, con resultados prometedores en ciertos casos (Fisher, 2014; Alexiou, Moschovi, and Prodromou, 2011). En la tabla IV se describen los grados de malignidad de los tumores del SNC.

Tabla IV. Grados de malignidad de los tumores del sistema nervioso según la OMS (Johnson et al., 2014).

Grados	Características
I	Lesiones con bajo potencial proliferativo, crecimiento expansivo, posibilidad de cura si resección quirúrgica completa
II	Lesiones con bajo potencial proliferativo, crecimiento infiltrativo y tendencia a la recurrencia. Algunas de estas lesiones tienden a progresar a grados mayores
III	Lesiones con evidencia histológica de malignidad, mitosis, anaplasia y capacidad infiltrativa

IV	Lesiones malignas, mitóticamente activas, tendencia a la necrosis y evolución rápida tanto pre como postoperatoria (Johnson et al., 2014)
----	---

Por otro lado, los linfomas son el conjunto de enfermedades neoplásicas de los linfocitos y son la tercera neoplasia más frecuente en la edad pediátrica después de las leucemias y de los tumores del sistema nervioso central. A diferencia de lo que ocurre en la edad adulta donde la mayoría de los linfomas son de histología nodular, indolentes y de fenotipo B, los linfomas pediátricos son predominantemente difusos, de alto grado de malignidad, y con una distribución casi equivalente entre los fenotipos B y T (Giulino-Roth and Goldman, 2016; Pillai et al., 2016). Cabe distinguir, separadamente, el linfoma de Hodgkin (LH) del resto de linfomas no Hodgkin (LNH), la mayoría de los cuales pertenece, en la población infantil, a uno de los cuatro grupos siguientes: linfoma de Burkitt, linfoma difuso de células grandes B, linfoma linfoblástico y linfoma anaplásico de células grandes (Naz et al., 2011). Los avances en la clasificación de los linfomas mediante la utilización de la inmunohistoquímica y la biología molecular han contribuido a la gran mejoría en el pronóstico de este grupo de enfermedades, que han pasado de ser invariablemente mortales a presentar globalmente supervivencias por encima del 80% (Kluin and van Krieken, 1991; Marchi and O'Connor, 2020; Ryan and Wilcox, 2019). Los linfomas se diferencian de las leucemias en que el proceso oncogénico ocurre en las fases extramedulares del desarrollo linfocitario, mientras que el origen de los diferentes linfomas dependerá de la estirpe y de la etapa de diferenciación en la que se encuentre el linfocito (Sayagues and Sarasquete, 2018).

Tratamiento del cáncer en población pediátrica

Las diferentes etapas o fases de quimioterapia tienen una intensidad variable en función del tipo de malignidad. Los agentes utilizados en la quimioterapia incluyen a: vincristina, corticosteroides y asparaginasa (Campbell, 1996; Sandlund and Perkins, 2015). Además, en la mayoría de los protocolos de tratamiento se adiciona una antraciclina (por lo general la doxorubicina o daunorubicina). Los corticosteroides utilizados son generalmente prednisona o dexametasona; la dexametasona ha demostrado mayor penetración en el SNC y una disminución del riesgo de recaída, pero tiene el riesgo de aumento de la incidencia de toxicidad como necrosis avascular, infección, y el retardo en el crecimiento. Otros agentes utilizados son PEG asparaginasa o asparaginasa Erwinia (Sandlund and Perkins, 2015). La quimioterapia tiene repercusiones sistémicas o multiorgánicas y puede afectar de manera muy importante a las células normales, como lo son: pelo, piel, membranas mucosas y elementos hematopoyéticos de la médula ósea (MO) (Hochberg and Cairo, 2009). La supresión en éste último sitio produce episodios intermitentes de leucopenia (especialmente neutropenia), anemia, y trombocitopenia con variabilidad en la severidad y duración (Cooper and Brown, 2015). En el cuadro 1 se describen los agentes y los efectos secundarios sistémicos (Hochberg and Cairo, 2009; Cooper and Brown, 2015).

Cuadro 1. Fármacos usados con más frecuencia en la quimioterapia de niños con cáncer y sus efectos adversos (Cooper and Brown, 2015).

Agente	Efectos
Asparaginasa	Reacciones de hipersensibilidad, pancreatitis, trombosis
Clofarabine	Cardiotoxicidad, síndrome de liberación de citosinas, hepatotoxicidad, pancreatitis, nefrotoxicidad

Corticosteroides	Hipertensión, hipérglicemia, osteonecrosis, retención de líquidos, psicosis.
Ciclofosfamida	Nefrotoxicidad, cistitis hemorrágica, hiponatremia, retención de líquidos
Citarabine	Conjuntivitis, sintomatología similar a la gripe
Doxorubicina/ Daunorubicina	Cardiotoxicidad, orina roja benigna
Etoposido	Nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, reacción de hipersensibilidad
Mercaptopuria	Hepatotoxicidad
Metrotexate	Mucositis, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, encefalopatía
Tioguanina	Hepatotoxicidad (síndrome de obstrucción sinusoidal y síndrome de hipertensión portal)
Vincristina	Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, neuropatía (parestesia, ptosis, constipación, paresia de cuerdas vocales)

El tratamiento de los pacientes con LLA está adaptado al riesgo del paciente al diagnóstico y comprende tres fases: inducción, intensificación (consolidación) y mantenimiento. La duración total es de dos años (Cooper and Brown, 2015).

Inducción: El objetivo de la inducción es erradicar más del 99% de las células leucémicas iniciales y restaurar una hematopoyesis normal y un buen estado de salud. Decimos que un paciente está en remisión completa, cuando no existe evidencia de leucemia ni en su exploración física ni en el examen de sangre periférica ni de médula ósea (Cooper and Brown, 2015; Lee and Cho, 2017). Los valores en sangre periférica deben ajustarse a los normales para la edad del paciente, y la médula ósea debe tener una celularidad normal, con menos del 5% de blastos. La remisión completa incluye también la ausencia de afectación del SNC o de afectación extramedular (Taga et al., 2016). Obtener la remisión completa es la base del tratamiento de la LLA y un requisito imprescindible para tener una supervivencia prolongada

(Cooper and Brown, 2015). Tras el ingreso inicial (aproximadamente 10-15 días), el paciente acude casi a diario al hospital para recibir la quimioterapia IV, mientras en casa recibe quimioterapia oral. Con la mejoría de los tratamientos de soporte y de los agentes quimioterápicos, la tasa de remisión completa alcanzada se aproxima al 96-99% (Cooper and Brown, 2015). Aunque no se han observado diferencias significativas entre los distintos tratamientos de inducción de los diferentes protocolos internacionales, la administración de dexametasona, ciclofosfamida y el tratamiento intensificado con asparraginas se consideran beneficiosos en el tratamiento de inducción de las LLAT (Cooper and Brown, 2015). Así mismo, el tratamiento con imatinib (un inhibidor de tirosín kinasas) y los nuevos inhibidores, como el dasatinib o nilotinib, han aumentado la tasa de remisión en los pacientes con LLA con cromosoma Philadelphia positivo. Es por ello que, en los pacientes con LLA Phi positivo, se inicia tratamiento con imatinib desde el día +15 de la inducción, e incluso, en protocolos más recientes, se inicia en el momento en el que se conoce que el paciente presenta una LLA Phi positiva (Cooper and Brown, 2015).

Intensificación (consolidación): La fase de intensificación es la administración de un tratamiento intensivo inmediatamente tras finalizar la inducción. El objetivo de la misma es erradicar las células leucémicas residuales que han sido resistentes al tratamiento de inducción, contribuyendo con ello a disminuir el riesgo de recaída (Johnson et al., 2014). Los pacientes ingresan en el hospital durante periodos de 4-6 días para recibir los ciclos de quimioterapia. Posteriormente, se realiza una reinducción, que consiste en la repetición del

tratamiento de inducción con ligeras modificaciones a los tres meses de adquirir la remisión completa (Johnson et al., 2014).

Mantenimiento: Los pacientes con LLA requieren tratamientos de mantenimiento muy prolongados. Se ha comprobado que algunos pacientes que están en aparente remisión completa, al analizar sus células con técnicas de biología molecular, nos encontramos enfermedad mínima residual (Cooper and Brown, 2015). Es por ello que los tratamientos de mantenimiento se mantienen, al menos, durante dos años, con reevaluaciones frecuentes para la detección de recaídas. El tratamiento estándar de mantenimiento consiste en la administración de mercaptopurina a diario y de metotrexato semanal. Los pacientes realizan el tratamiento de forma ambulatoria, acudiendo a sus revisiones cada 2-4 semanas. Durante el mismo, reciben profilaxis anti-infecciosa con cotrimoxazol tres días a la semana. Pueden acudir a la escuela y realizar una vida prácticamente normal (Cooper and Brown, 2015; Kato and Manabe, 2018).

Tratamiento del SNC: El SNC actúa como santuario para las células leucémicas, porque son protegidas por la barrera hemato-encefálica que no permite a los agentes quimioterápicos alcanzar concentraciones adecuadas (Coven et al., 2018). Para la profilaxis del SNC, utilizamos desde el principio del tratamiento punciones lumbares repetidas y frecuentes con quimioterapia intratecal (Ni et al., 2016). Hasta no hace muchos años, se utilizaba la radioterapia craneoespinal como tratamiento profiláctico del SNC en la LLA. Actualmente, la mayoría de los protocolos la omiten, no solo por la toxicidad tardía que presenta (segundos tumores y desarrollo neurocognitivo), sino porque se ha demostrado que se pueden obtener los

mismos resultados sin la administración de radioterapia craneoespinal en estos pacientes, incluso presentando infiltración del SNC al diagnóstico (Fisher, 2014).

Trasplante hematopoyético: Pacientes con criterios de muy alto riesgo al diagnóstico, así como aquellos que sufren una recaída, tienen en general una mala evolución si se les trata solo con quimioterapia convencional. Es en estos pacientes, en los que el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) ha conseguido aumentar su supervivencia. Actualmente, las indicaciones de TPH en la LLA en el protocolo de la Sociedad Española de Hematología y Oncología pediátrica (SEHOP-PETHEMA LLA 2013) son las siguientes: 1. No remisión completa citomorfológica tras la Inducción A (día +33), confirmada por citometría de flujo. 2. EMR >1% tras la Inducción A (día +33) y EMR >0,1% en el día +78 (previo a la consolidación) o al Bloque AR-1. 3. En t(4;11) con EMR >0,1% en el día +78 (previo a Bloque AR-1). 4. En hipodiploidía (0,1% en el día +78 (previo a Bloque AR-1). 5. En LLA-T con mala respuesta a prednisona y con EMR >0,1% en el día +78 (previo al Bloque AR-1). 6. En pacientes de alto riesgo, si la EMR es persistentemente positiva >0,01% (tras tercer bloque AR-3). A estos criterios, habría que incluir: a los pacientes menores de 6 meses con reordenamiento MLL e hiperleucocitosis (>300 x 10⁹/L); y pacientes con recaída medular precoz (previa a 6 meses tras finalización del tratamiento) y recaída combinada o extramedular en los 18 primeros meses desde el diagnóstico (Fruhwald and Rutkowski, 2011; Fisher, 2014).

En cuanto a nuevos tratamientos, la inmunoterapia basada en terapia celular es probablemente el mayor avance en el tratamiento de la LLA que se está produciendo en la actualidad, en este caso los CAR T-cells (chimeric antigen receptor-modified T-cells), con especificidad para

CD19 (Leventhal, 1978; Wayne, Capitini, and Mackall, 2010). Los CAR T-cells son linfocitos T del paciente a los que, tras realizar una aféresis del paciente, se les induce para expresar en su superficie un receptor de antígeno quimérico que incluye un anticuerpo anti CD19 unido a un dominio de señal intracelular en el linfocito T (Breen, Coombes, and Bradbourne, 2009; Tasian and Gardner, 2015). Además, tienen un dominio co-estimulador CD28. Una vez que los linfocitos se infunden al paciente, este dominio co-estimulador activa al linfocito T para que ataque a las células leucémicas CD19+ y las lise. Los resultados publicados por el grupo de Grupp en Philadelphia confirman unos resultados muy esperanzadores con un total de 27 remisiones completas en 30 pacientes que habían sido previamente tratados de forma intensa (Wayne, Capitini, and Mackall, 2010). A los 6 meses de iniciar el tratamiento, el 68% de los pacientes continuaba en remisión. El tratamiento presenta bastante toxicidad en forma de síndrome de liberación de citoquinas, pero administrando tocilizumab (anticuerpo monoclonal anti IL-6) se ha reducido de forma importante. Dados estos resultados, se están preparando, en la actualidad, ensayos multicéntricos con este tratamiento (Cooper and Brown, 2015; Kato and Manabe, 2018; Wayne, Capitini, and Mackall, 2010; Kanold et al., 2004).

El impacto que tienen la quimioterapia sobre la respuesta fisiológica a la infección es dada por el efecto, tanto en la inmunidad innata, como en la inmunidad adaptativa. El reconocimiento no específico de un agente patógeno invasor recae en el sistema inmune innato, que incluye a las barreras mucocutáneas, células fagocíticas, células asesinas naturales (natural killer cells), células T y células B no clonales y las redes de respuesta que regulan estas células (Wayne, Capitini, and Mackall, 2010). La inmunidad adaptativa incluye aquellos aspectos del sistema

inmune que proporcionan una respuesta específica del patógeno, incluyendo la producción de anticuerpos específicos (inmunidad humoral) y de linfocitos T en la inmunidad mediada por células. La quimioterapia tiene efectos cuantitativos y cualitativos sobre estas células. Los agentes citotóxicos disminuyen el número circulante de neutrófilos y monocitos (Wayne, Capitini, and Mackall, 2010; Tasian and Gardner, 2015).

El riesgo de infección incrementa directamente con:

1. Severidad de neutropenia (Neutrófilos absolutos < 100 células mm^3 impone un riesgo mayor que < 500 células mm^3).
2. La velocidad con la que se presenta la neutropenia (el descenso rápido impone un mayor riesgo que la neutropenia crónica o la anemia aplásica) (Kebudi and Kizilocak, 2018).
3. La duración de la neutropenia. Además de los cambios cuantitativos se observan cambios funcionales en las células fagocitarias condicionados por la quimioterapia. Los neutrófilos de los pacientes con leucemia o linfoma pueden verse afectados en la respuesta quimiotáctica, en la lisis bacteriana y en la producción de superóxido (Delebarre et al., 2019). Además el tratamiento concomitante con corticosteroides reduce los mecanismos de lisis oxidativos y no oxidativos de las células huésped (Annane et al., 2019). El resultado de estas alteraciones cuantitativas y funcionales de las células fagocíticas es la incapacidad del sistema inmune para responder adecuadamente a la infección por bacterias y hongos (Kebudi and Kizilocak, 2018; Zajac-Spychala et al., 2019; Sung et al., 2009).

El régimen de quimioterapia es uno de los determinantes primarios del riesgo de neutropenia y su duración. Algunos tratamientos son más mielotóxicos que otros. Por ejemplo la

ciclofosfamida, metotrexate, doxorubicina, daunorubicina y vincristina están descritos en la literatura como los fármacos de mayor riesgo para neutropenia en distintos tipos de cáncer. Estos fármacos son utilizados en las fases tempranas del tratamiento del cáncer y en combinación con la finalidad de lograr la remisión (Kebudi and Kizilocak, 2018; Lehrnbecher et al., 2017).

II.2 Fiebre, Neutropenia y Sepsis

Definición

Aproximadamente el 70% de los niños con alguna malignidad y que son tratados con quimioterapia en algunas de las etapas del tratamiento y que cursan con fiebre y neutropenia se encuentran en alto riesgo de presentar síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y sepsis (Lehrnbecher et al., 2017; Luthi et al., 2012). De estos pacientes, el 25% tienen una probabilidad de desarrollar sepsis severa, falla de más de un órgano y con una mortalidad de 3 al 10% (Vedi et al., 2015). La sepsis es definida como una respuesta inmune desregulada ante un insulto infeccioso, desarrollándose un estado pro y anti inflamatorio, al cual se le agregan mecanismos no inmunológicos, los cuales de no detenerse llevan a una fisiopatología y expresión clínica compleja que resulta en falla de órganos y muerte (Luthi et al., 2012). En el cuadro 2 se describen los criterios de SRIS y Sepsis respectivamente (Levy et al., 2003).

Cuadro 2: Criterios para el diagnóstico de sepsis

Infección, documentada o sospechosa, y los siguientes factores:
VARIABLES GENERALES
Fiebre ($> 38.5^{\circ}\text{C}$)
Hipotermia (temperatura base $< 35^{\circ}\text{C}$)
Frecuencia cardíaca $> 90/\text{min}$ o más de dos desviaciones estándar (DS) por encima del valor normal según la edad
Taquipnea
Estado mental alterado
Edema importante o balance de líquidos positivo ($> 20 \text{ mL/kg}$ ml/kg durante más de 24 h)
Hiperglucemia (glucosa en plasma $> 140 \text{ mg/dL}$) en ausencia de diabetes
VARIABLES INFLAMATORIAS
Leucocitosis (recuento de glóbulos blancos $> 12\,000 \mu\text{L}$)
Leucopenia (recuento de glóbulos blancos $< 4\,000 \mu\text{L}$)
Recuento de leucocitos normal con más del 10% de formas inmaduras
Proteína C reactiva en plasma superior a dos desviaciones estándar por encima del valor normal
Procalcitonina en plasma superior a dos DS por encima del valor normal
VARIABLES HEMODINÁMICAS
Presión arterial sistólica (PAS) $< 90 \text{ mm Hg}$, PAM $< 70 \text{ mm Hg}$ o una disminución de la PAS $> 40 \text{ mm Hg}$ en adultos o inferior a dos desviaciones estándar por debajo de lo normal según la edad)
VARIABLES DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA
Hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300$)
Oliguria aguda (diuresis $< 0.5 \text{ ml/kg/h}$ durante al menos 2 horas a pesar de una adecuada reanimación con líquidos)
Aumento de creatinina $> 0.5 \text{ mg/dL}$
Trastorno en la coagulación ($\text{INR} > 1.5$ o $\text{TPT} > 60 \text{ s}$)
Íleo (ausencia de peristalsis)
Trombocitopenia (recuento de plaquetas $< 100\,000 \mu\text{L}$)
Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total en plasma $> 4 \text{ mg/dL}$)
VARIABLES DE PERFUSIÓN TISULAR
Hiperlactatemia ($> 1 \text{ mmol/L}$)
Llenado capilar lento o piel moteada.
Definición de sepsis grave: hipoperfusión tisular o falla orgánica inducida por sepsis (cualquiera de los siguientes casos debido a la infección).
Hipotensión inducida por sepsis
Lactato por encima de los límites máximos normales de laboratorio
Diuresis $< 0.5 \text{ ml/kg/h}$ durante más de 2 h a pesar de una reanimación adecuada con líquidos

Lesión pulmonar aguda con PaO ₂ /FIO ₂ < 250 con ausencia de neumonía como foco de infección
Lesión pulmonar aguda con PaO ₂ /FIO ₂ < 200 por neumonía como foco de infección
Creatinina > 2.0 mg/dL (176.8 µmol/L)
Bilirrubina > 2 mg/dL (34.2 µmol/L)
Recuento de plaquetas < 100 000 µL
Coagulopatía (INR > 1.5)

Etiología de la sepsis

Las causas de sepsis en la población pediátrica dentro de las primeras 72 horas de vida, es más probable que sea estreptococo del grupo B (GBS), *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. y *Listeria monocytogenes*, después de las primeras 72 horas de vida, incluye estafilococos coagulasa negativos, bacilos Gram negativos, *Enterobacteriaceae*, y *Staphylococcus aureus* sensible y resistente a la meticilina. En niños mayores, las etiologías más comunes son *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas* y *Meningococcus* (Goldstein, Giroir, and Randolph, 2005; Conway, 2018). La aparición de nuevos antibióticos y múltiples organismos resistentes, especialmente en la unidad de cuidados intensivos (UCI), requiere atención especial y buscar nuevas opciones de tratamientos. Los datos sugieren que hay una mayor mortalidad con infecciones secundarias a organismos resistentes a múltiples fármacos (Levy et al., 2003; Calandra and Cohen, 2005).

Fisiopatología de la sepsis

La sepsis varía desde la invasión microbiana del torrente sanguíneo o signos tempranos de compromiso circulatorio, que incluyen taquicardia, taquipnea, vasodilatación periférica y fiebre (o hipotermia), hasta el colapso circulatorio completo con síndrome de disfunción orgánica múltiple y muerte (Levy et al., 2003; Calandra and Cohen, 2005). Todas estas manifestaciones son parte de lo que se denomina más apropiadamente síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), que puede ser causado por afecciones no infecciosas o infecciosas. SIRS resulta de un insulto (infeccioso, traumático, químico, maligno, autoinmune o idiopático) y la respuesta del huésped al insulto (Conway, 2018). El resultado depende de la intrincada interacción de las citocinas y las células inflamatorias de regulación ascendente y descendente y los efectos directos del propio insulto. La sepsis es SIRS que se desarrolla junto con la infección (Hsu et al., 2019).

Después de la infección, el patógeno invasor encuentra el sistema inmunitario innato del huésped (Hsu et al., 2019). Células inmunes como leucocitos y células parenquimatosas como las células epiteliales y endoteliales están involucradas en la respuesta inmune local temprana a los patógenos (Hall, 2019). Estas células detectan patógenos mediante el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) a través de una variedad de receptores de reconocimiento de patrones de superficie e intracelulares, incluidos los receptores tipo Toll, sitios de uniones de oligomerización a nucleótidos y receptores de tipo dominio (cuya activación conduce a la formación de inflammasoma), receptores de tipo genético inducibles por ácido retinoico y receptores de lectina de tipo C (Hall, 2019). En la mayoría de los casos, el sistema inmune innato es eficiente en montando una respuesta protectora y equilibrada a las

infecciones, y esto resulta en la eliminación del patógeno a través de un variedad de reacciones proinflamatorias, como la liberación de citocinas y quimiocinas, el reclutamiento de fagocitos y la activación local del complemento y los sistemas de coagulación, seguidos de un retorno a la homeostasis, que está mediado por mecanismos compensatorios que tienen como objetivo frenar la inflamación inicial y prevenir daños colaterales al tejido (Conway, 2018). Sin embargo, durante algunas infecciones, el patógeno prevalece y logra multiplicarse a pesar de que se activa la respuesta inmune, que luego se desequilibra y daña al huésped (Hall, 2019).

La respuesta del huésped durante la sepsis es caracterizado por una inflamación excesiva concurrente y supresión inmune (Conway, 2018). La excesiva inflamación que está mediada al menos en parte a través de la liberación de mediadores pro-inflamatorios por múltiples tipos de células, y la activación del sistema de coagulación, el sistema del complemento y el endotelio vascular es caracterizado por daño celular que resulta en la liberación de patrones moleculares asociados al daño, disfunción orgánica y catabolismo (Hall, 2019). La supresión inmune involucra tanto el sistema inmune adaptativo como el innato y se caracteriza por la apoptosis de las células T, células B y células dendríticas, el agotamiento de las células T, la expansión de las poblaciones reguladoras de células T y de células supresoras derivadas de mieloides, y la reprogramación de células presentadoras de antígeno que conducen a una expresión reducida de HLA-DR y una capacidad disminuida para producir citoquinas pro-inflamatorias (Conway, 2018; Hall, 2019). Aunque los neutrófilos contribuyen claramente a la inflamación inducida por sepsis, también tienen características disfuncionales que deterioran sus capacidades antimicrobianas; Los hallazgos clave en la sepsis son la

apoptosis tardía de los neutrófilos y la aparición de neutrófilos inmaduros en forma de banda en sangre periférica que tienen déficit en las funciones efectoras antimicrobianas, incluida la capacidad de estallido oxidativo. Los pacientes con sepsis tienen un mayor número de MDSC, que son células mieloides inmaduras que pueden impedir las respuestas inmunes, particularmente la función de las células TH2 (Conway, 2018; Hall, 2019).

Los neutrófilos en el paciente pediátrico con cáncer

El papel de los leucocitos neutrófilos en pacientes con cáncer bajo tratamiento con quimioterapia ha sido estudiado debido a su relación con la predisposición a complicaciones infecciosas y los efectos que tiene el tratamiento quimioterapéutico sobre su cuenta absoluta y etapas de maduración (Kebudi and Kizilocak, 2018). Ehrlich y Metchnikoff fueron quienes aportaron grandes descubrimientos sobre la función inmunológica y respuesta inicial de los neutrófilos a infecciones (Reyna-Figueroa et al., 2017). En el caso de los leucocitos polimorfonucleares debido a la forma de su núcleo, en las últimas décadas se han logrado avances importantes en la forma que llevan a cabo su función, a pesar de considerarse difícil realizar experimentos por su vida media corta, su importancia ha sido opacada por los avances en la inmunidad adaptativa (Walkovich and Connelly, 2019). En la Figura 1 se describen las etapas de maduración de los neutrófilos y sus productos de secreción.

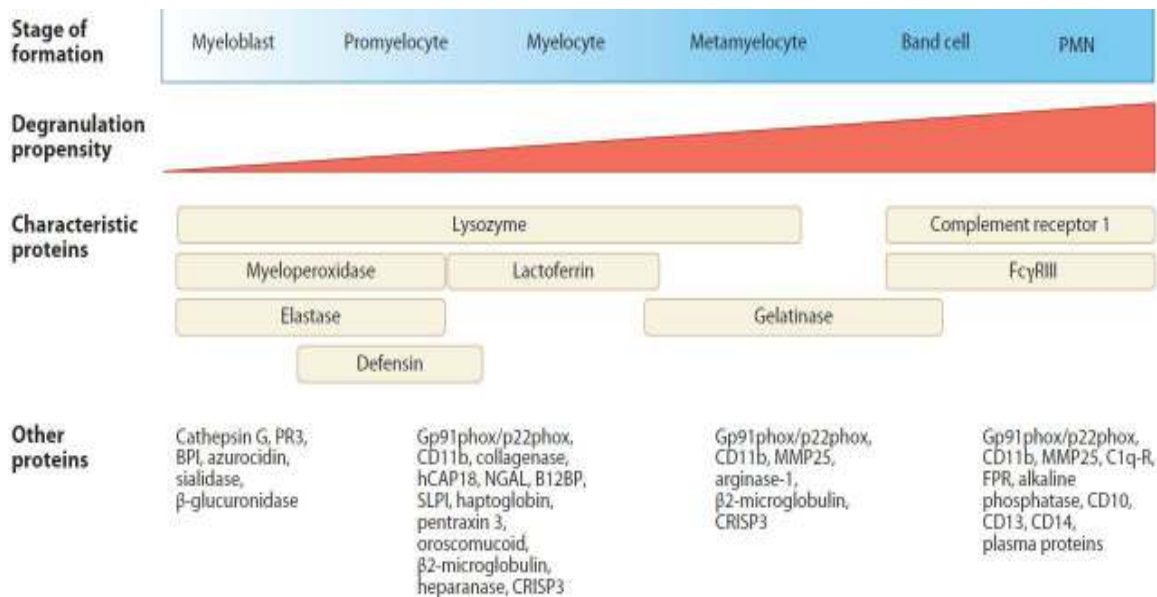


Figura 1. Etapas de maduración del neutrófilo y sus productos de secreción.

Al igual que otras células del sistema inmune el neutrófilo se origina de las células troncales en la medula ósea, el mieloblasto al diferenciarse sintetiza proteínas contenidas en 3 tipos de gránulos; azurófilos, inespecíficos y gelatinosos; también llamados primarios, secundarios y terciarios, además un cuarto grupo llamado vesículas secretoras (te Poele et al., 2009). Las etapas desde su liberación en la medula ósea están alteradas en los niños con cáncer que están en tratamiento con fármacos que directamente dañan a estas células ya sea de manera cuantitativa y cualitativa. La liberación de neutrófilos de la médula ósea a la circulación está regulada por quimiocinas que mantienen una reserva disponible en caso de infección (te Poele et al., 2009; Soker et al., 2001). Una vez liberados viven de 6-8 horas siendo las células de vida media más corta en el ser humano. Una vez fuera de la medula ósea inicia la búsqueda de los agentes invasores a través de un bombardeo de señales, traduciéndolas en funciones específicas, proceso conocido como “activación” (Soker et al., 2001; Mongkolrattanothai and

Dien Bard, 2019). Esta activación y la interacción con moléculas de superficie del patógeno, neutrófilos, células endoteliales y citocinas (LPS, TNF alfa, ICAMs, IL-17, P-selectinas, E-selectinas, L-selectinas, Integrinas) llevan a cambios en la biología del neutrófilo, favoreciendo la migración y adhesión (Hall, 2019). Una vez en el sitio blanco del neutrófilo, este busca ejercer su función siguiendo moléculas quimioatrayentes tipo IL-8 y fMLP, uniéndose a receptores del neutrófilo de tipo proteína G, desencadenando señales que finaliza en moléculas de acción autocrina (Hall, 2019). Al mismo tiempo los receptores tipo Toll reconocen lipopolisacáridos, lipopéptidos, flagelinas, ADN y otros; activando al neutrófilo (Hall, 2019; Mongkolrattanothai and Dien Bard, 2019). En ese momento el neutrófilo está listo para la respuesta oxidativa y degranulación, liberando su arsenal antimicrobiano e implementando su ritual de matar microorganismos ejecutando programas de fagocitosis, desgranulación y NETosis (Hall, 2019). En la figura 2 se describen las etapas de activación, migración y desgranulación del neutrófilo.

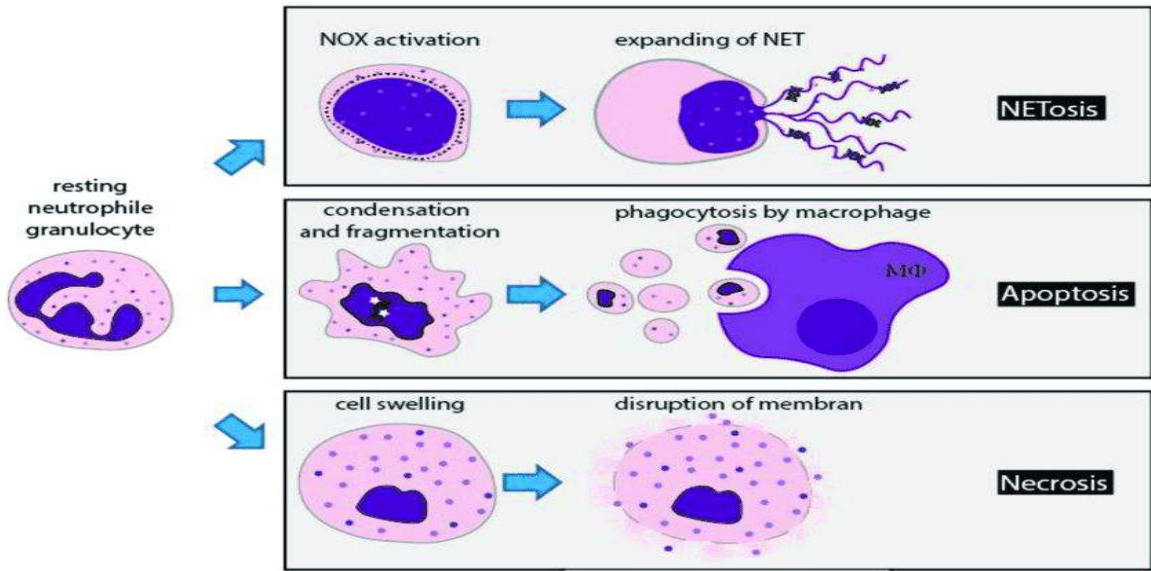
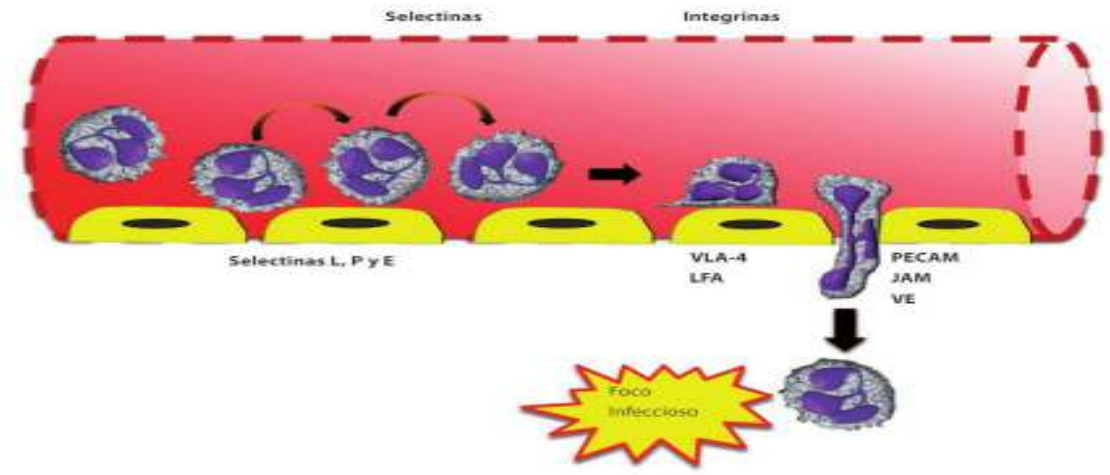


Figura 2. Etapas de activación, migración y desgranulación del neutrófilo.

La neutropenia secundaria a quimioterapia está relacionada a la intensidad de la dosis y tipo de fármacos, siendo esta una limitante (Mongkolrattanothai and Dien Bard, 2019). Se han establecido protocolos de identificación de factores de riesgo que predisponen a la neutropenia

en pacientes tratados con quimioterapia, debido a que esta es causa de complicaciones principalmente neutropenia febril, bacteriemias, hospitalizaciones prolongadas y muerte (Zajac-Spychala et al., 2019; Loeffen et al., 2019). Aunque la mayoría de estudios son referidos en adultos, también en niños con leucemia y tumores sólidos se ha logrado establecer modelos de riesgo predictores que por ejemplo establecen la identificación de una bacteriemia tomando en cuenta variantes clínicas como la fiebre elevada, prolongación de la neutropenia, baja cuenta de monocitos y choque (Kebudi and Kizilocak, 2018). Se han establecido guías para manejo de la neutropenia, siendo el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos usados en cierto perfil de pacientes, sin embargo, por sus altos costos no se ha establecido su manejo rutinario (Buyukavci and Yildirim, 2019).

Por otra parte, los neutrófilos han sido estudiados en escenarios de sepsis, encontrándose una función que se ha definido como desregulada, esto porque presentan una reprogramación que hace que el reclutamiento al sitio de infección este alterado, se presente acumulación de neutrófilos en sitios remotos; así como alteración de todas sus funciones efectoras (Hall, 2019). Las alteraciones en la migración del neutrófilo incluyen a nivel del citoesqueleto, receptores tipo Toll, receptores acoplados a proteína G, alteraciones mediadas por óxido nítrico durante la quimiotaxis y formación de redes extracelulares, lo cual lleva a un desequilibrio en la inflamación excesiva e inadecuada. Existen prometedores resultados a nivel in vitro e in vivo con enfoque en blancos terapéuticos a este nivel, sin embargo los ensayos clínicos han fallado en demostrar mejoría, incluso en algunos reportes con empeoramiento del resultado en los pacientes (Hall, 2019). En condiciones normales la producción y liberación

del neutrófilo en la medula ósea está controlada por el factor estimulante de colonias de granulocitos, además del quimio atrayente CXCL12, durante la sepsis su expresión esta suprimida en medula ósea, mientras que sus niveles en sangre y bazo permanecen constantes, favoreciendo una liberación de los neutrófilos al torrente sanguíneo (Hall, 2019).

Hace casi 100 años, los péptidos antimicrobianos se identificaron como una parte importante de la inmunidad innata (Mitra et al., 2019). Existen tanto en células simples como las bacterias hasta en células más complejas como las de mamíferos y pueden aislarse de fluidos corporales y en superficies o pueden ser inducidas por inflamación (Sharma et al., 2018). Las defensinas tienen efectos antibacterianos contra las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, así como efectos antivirales y antifúngicos. Los péptidos de neutrófilos humanos 1-3 y las beta-defensinas humanas 1-3 son algunas de las defensinas más importantes en humanos. Estudios recientes han demostrado niveles más altos de péptidos de neutrófilos humanos 1-3 y beta-defensinas humanas tipo 2 en sepsis (Wu, Patocka, and Kuca, 2018; Rudilla et al., 2018). En la Figura 3 se describen la desgranulación del neutrófilo e interacción con otras células en inflamación aguda por lesión tisular secundaria a trauma o infección.

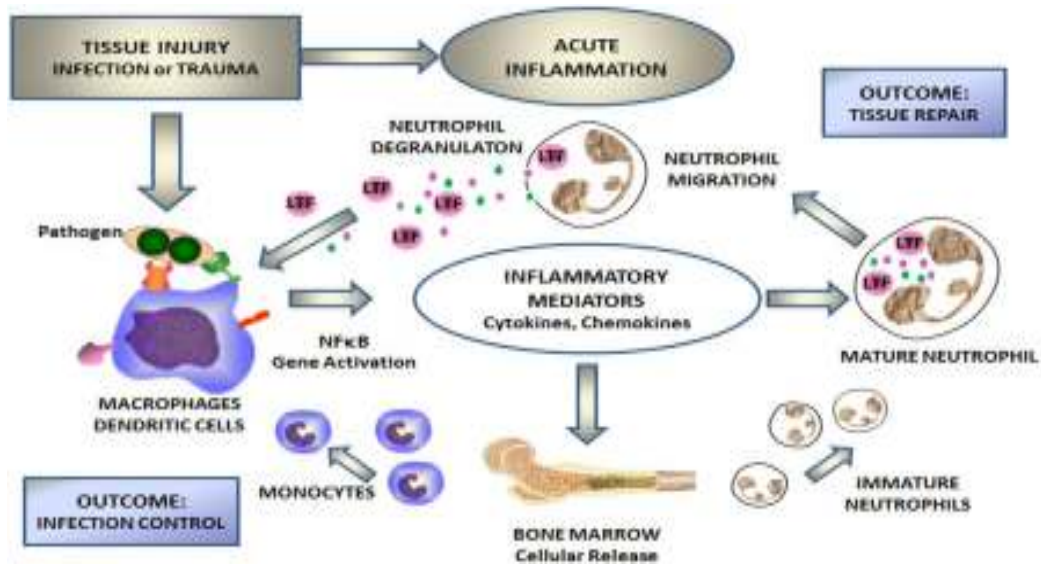


Figura 3. Desgranulación del neutrófilo e interacción con otras células en inflamación aguda por lesión tisular secundaria a trauma o infección.

Se ha reportado que las proteínas bactericidas de la respuesta inmune innata atenúan la respuesta inflamatoria local y disminuyen la toxicidad sistémica de las endotoxinas. Además, se ha postulado que su aumento podría reflejar la gravedad de la disfunción orgánica en la sepsis. Tal es el caso de la proteína de la respuesta inmune innata conocida como Lactoferrina (Lf) (Gupta et al., 2018). Por otro lado, el péptido de lactoferrina humana (fragmento 1–11) posee actividad antimicrobiana y modula la inflamación. El creciente número de bacterias multi-resistentes es un problema continuo en la terapia de sepsis, y por otro lado; se sabe que los antibióticos promueven la liberación de componentes celulares proinflamatorios y, por lo tanto; aumentan la gravedad de la sepsis. En comparación con los antibióticos, los péptidos antimicrobianos naturales lisan las bacterias pero también neutralizan los factores patógenos

como el lipopolisacárido (Fry, 2018). Por lo tanto, una terapia atractiva y promisorio podría ser el uso de los péptidos y proteínas de la respuesta inmune innata, sin embargo esto deberá investigarse a detalle.

Un primer paso sería el conocer de estas proteínas de la respuesta inmune innata, como por ejemplo la lactoferrina, en niños con neutropenia y sepsis que están recibiendo quimioterapia. A continuación, describiremos las generalidades de esta proteína multifuncional.

II.3 Lactoferrina (Lf)

La Lactoferrina (anteriormente conocida como lactotransferrina) es una glicoproteína perteneciente a la familia de las transferrinas, y por lo tanto pertenece a aquellas proteínas capaces de unir iones de hierro (Fe^{3+}). Aunque fue aislada por Sorensen y Sorensen en 1939 a partir de leche bovina, no fue sino hasta la década de 1960 que se identificó como la principal proteína que une hierro en la leche humana (Sorensen, 1939; Adlerova, Bartoskova, and Faldyna, 2008).

Aunque la mayoría de las investigaciones se han llevado a cabo utilizando Lactoferrina humana (hLf) y Lactoferrina bovina (bLf), esta proteína también es encontrada en otras especies diferentes de mamíferos incluyendo cabra y oveja (Recio and Visser, 2000), camello, búfalo, ratón, cerdo, caballo (Rodríguez-Franco, Vázquez-Moreno, and Ramos-Clamont, 2005), e incluso se ha reportado su presencia en leche canina (Berlov et al., 2007).

Las investigaciones subsecuentes permitieron identificar a la Lf en calostro, en la mayoría de las secreciones mucosas (fluido uterino, secreción vaginal, fluido seminal, saliva, bilis, secreciones intestinales, secreciones nasales y lágrimas) y en los gránulos específicos de los neutrófilos (Adlerova, Bartoskova, and Faldyna, 2008). Las concentraciones normales de hLf en sangre reportadas varían de acuerdo al método utilizado para su determinación, el rango va desde 0.012 $\mu\text{g/ml}$ (Broxmeyer et al., 1983) hasta 1.52 $\mu\text{g/ml}$ (Olofsson, Olsson, and Venge, 1977), incluso un estudio reporta una concentración de 25.8 $\mu\text{g/ml}$ en sangre obtenida a partir de cordón umbilical (Bennett and Mohla, 1976). En plasma venoso, calostro y leche se reportan concentraciones de 0.12 $\mu\text{g/ml}$, 3.1-6.7 mg/ml y 1.0-3.2 mg/ml respectivamente (Levay and Viljoen, 1995). Las concentraciones reportadas de bLF en leche de bovinos van desde 1.15 $\mu\text{g/ml}$ (Hagiwara et al., 2003) hasta 0.2 mg/ml (Marshall, 2004).

Los neutrófilos después de su degranulación son la principal fuente de esta proteína en el plasma sanguíneo. La concentración de Lf aumenta durante las reacciones inflamatorias, en algunas infecciones virales, durante ingesta excesiva de hierro y durante crecimiento tumoral (Adlerova, Bartoskova, and Faldyna, 2008; Levay and Viljoen, 1995; Kanyshkova, Buneva, and Nevinsky, 2001).

La Lactoferrina es una glicoproteína con un peso molecular de 80 kDa, esta muestra una gran afinidad por el hierro. La estructura molecular y la secuencia de aminoácidos de la hLF fueron esclarecidas en 1984. Existen tres diferentes isoformas de LF: la Lactoferrina- α es la forma

que une hierro, las dos formas restantes (Lf- β y Lf- γ) poseen actividad ribonucleasa pero no son capaces de unir hierro (Furmanski et al., 1989). La Lf está compuesta por una única cadena polipeptídica de 703 aminoácidos plegados en dos lóbulos globulares. Estos lóbulos, también se denominan como regiones C-(Carboxi) y N-(amino) terminales, y se encuentran conectadas con una hélice α . Cada lóbulo consiste de dos dominios conocidos como C₁, C₂, N₁ y N₂. Los dominios crean un sitio de unión de hierro en cada lóbulo. Las moléculas de LF contienen varios sitios potenciales de glicosilación, la mayoría en la superficie de la molécula; el grado de glicosilación es variable y determina la tasa de resistencia de la proteína hacia las proteasas o el pH bajo (Adlerova, Bartoskova, and Faldyna, 2008).

La capacidad para unir hierro por parte de la Lf es dos veces mayor a la de la transferrina, la cual en algunos casos sirve como donador de iones Fe³⁺ a la LF. La molécula de LF es capaz de unir dos iones férricos; al mismo tiempo la LF une un ión carbonato por cada ión férrico. Existen tres formas de Lf de acuerdo a su saturación con hierro: apolactoferrina (apoLf) (libre de hierro), forma monoférrica (con un ión férrico) y hololactoferrina (holoLf) (con dos iones Fe³⁺). La estructura terciaria de la hololactoferrina y apolactoferrina es diferente, la primera presenta una estructura cerrada y estable mientras que la segunda presenta una estructura menos compacta y con menor estabilidad (Adlerova, Bartoskova, and Faldyna, 2008; Baker and Baker, 2009).

En la Figura 4 se describe la estructura de la proteína Lactoferrina (forma holo), se pueden observar los lóbulos N y C, así como los diferentes dominios (C_1 , C_2 , N_1 y N_2); los iones férricos aparecen entre ambos dominios en los dos lóbulos como esferas de color morado.

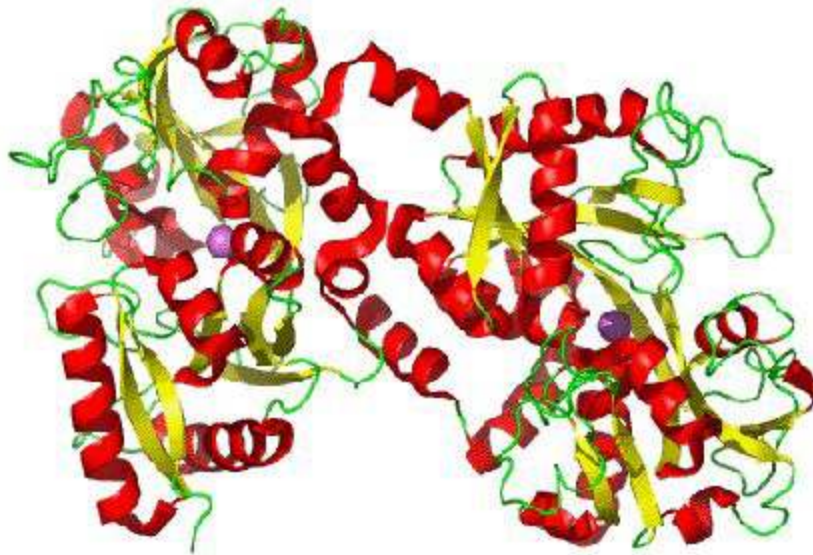


Figura 4. Estructura de la proteína Lactoferrina (forma holo), se pueden observar los lóbulos N y C, así como los diferentes dominios (C₁, C₂, N₁ y N₂); los iones férricos aparecen entre ambos dominios en los dos lóbulos como esferas de color morado.

La Lf es una proteína multifuncional y es considerada parte de la respuesta inmune innata en mamíferos; no obstante, puede contribuir de manera indirecta a la respuesta inmune adaptativa. Debido a su posición estratégica sobre las mucosas constituye uno de los primeros mecanismos de defensa contra microorganismos que invaden al organismo vía mucosas. La Lf afecta el crecimiento y proliferación de una variedad de agentes infecciosos incluyendo bacterias Gram-positivas y negativas, virus, protozoarios y hongos (Adlerova, Bartoskova, and Faldyna, 2008).

La Lf es bacterioestática, esto se presenta porque puede unir hierro libre, el cual es uno de los elementos esenciales para el crecimiento de bacterias, al no haber hierro disponible, las bacterias no crecen, presentándose así el efecto bactericida (Arnold, Brewer, and Gauthier, 1980). Esta falta de hierro (por estar secuestrado por la Lf) inhibe el crecimiento de bacterias dependientes de hierro como *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans* etc. (Brock, 1980). En contraste, la LF puede actuar como donador de hierro y de esta manera soportar el crecimiento de algunas bacterias con bajas demandas de hierro como *Lactobacillus* spp. o *Bifidobacterium* spp. consideradas generalmente como benéficas (Adlerova,

Bartoskova, and Faldyna, 2008). Por otro lado, además se ha descrito un efecto bactericida de la LF; esta actividad bactericida no es dependiente de hierro y esta mediada por otros mecanismos, como la interacción de la LF, principalmente su extremo N-terminal y componentes de membranas bacterianas, esto ocasiona disrupción de la membrana (Arnold, Cole, and McGhee, 1977).

La mayoría de las actividades biológicas de la Lf están mediadas por su unión a receptores específicos expresados en la superficie de las células inmunes que disparan diferentes rutas de señalización o bien por su endocitosis (Legrand et al., 2006). Estos receptores son típicos para cada tipo celular, y pueden ser encontrados en células epiteliales de las mucosas, hepatocitos, monocitos, macrófagos, leucocitos polimorfonucleares, linfocitos, fibroblastos y en algunas bacterias (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas hydrophila*) (Levay and Viljoen, 1995). Las cadenas sulfatadas de proteoglicanos presentes en la superficie de las células representan los principales sitios de unión a LF, en estos sitios ocurre hasta el 80% del total de las uniones (Legrand et al., 1997; Damiens et al., 1998).

La LF puede modular de forma positiva o negativa a las células del sistema inmune. La presencia de LF exógena produce un aumento en la expresión de citocinas con funciones fundamentalmente pro-inflamatorias como Interferon (IFN)- γ , Interleucina (IL)-1 α , IL-6, Factor de Necrosis Tumoral (TNF)- α y Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos y Macrófagos (GM-CSF), así mismo provoca el decremento en la producción de la citocina anti-inflamatoria IL-10 (Broxmeyer et al., 1987; Machnicki, Zimecki, and Zagulski, 1993;

Guillén et al., 2002). Por otra parte, la Lactoferrina tiene un efecto anti-inflamatorio ya que produce un aumento en la expresión de citocinas anti-inflamatorias como IL-4 e IL-10 (Togawa et al., 2002); este efecto lo logra gracias a su capacidad para unir componentes de la pared celular bacteriana como lipopolisacárido (LPS) y a sus receptores celulares (CD14), esto evita el desarrollo de la inflamación causado por la liberación de citocinas pro-inflamatorias y especies reactivas de oxígeno (Legrand et al., 2005).

La LF tiene efecto sobre la activación de las células NK (Shau, Kim, and Golub, 1992), leucocitos polimorfonucleares y monocitos (Gahr et al., 1991), también favorece la producción del factor estimulador de colonias (Sawatzki and Rich, 1989), incrementa la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (De Sousa et al., 1988), regula la mielopoiesis (Gentile and Broxmeyer, 1983), entre otras funciones; sin embargo, no existe un consenso sobre los roles biológicos de la lactoferrina (Fujita et al., 2004).

En los últimos años se ha incrementado el número de trabajos que indican que la Lf bovina y humana puede tener efectos benéficos para el tratamiento del cáncer. Estudios con varias líneas de células cancerígenas en modelos animales han mostrado efectos benéficos (Vogel, 2012; Zhang, Lima, and Rodrigues, 2014). Se ha utilizado una forma recombinante de lactoferrina humana en ensayos clínicos fase II y fase III para el tratamiento de cáncer de pulmón. En un ensayo clínico controlado se muestra efectos de Lf bovina en el bloqueo de crecimiento de pólipos en colon que evolucionan a cáncer. Existen algunos ensayos clínicos donde se ha administrado lactoferrina bovina (bLf) como profilaxis para sepsis tardía en

prematuros y para diarrea en niños con resultados eficaces y de seguridad (Mohan and Abrams, 2009; Ochoa et al., 2012).

Los pacientes con cáncer y neutropenia severa secundaria a quimioterapia disminuyen considerablemente las concentraciones plasmáticas de factores inmunológicos que participan en la defensa del hospedero, como es el caso de las proteínas defensinas y lactoferrina. Esto se debe a que el número de neutrófilos juega un papel determinante en la secreción de estas proteínas y en el pronóstico de pacientes con algún tipo de malignidad. En la actualidad, a pesar de tener un conocimiento importante sobre los factores de riesgo para la colonización e infecciones sistémicas por bacterias y hongos, no hay protocolos bien establecidos para la prevención de estas complicaciones. Es por ello que nos dimos a la tarea de determinar los valores de lactoferrina en niños con cáncer que reciben quimioterapia versus niños sanos de nuestra población, a fin de sentar las bases para posteriores estudios de investigación que nos permitan avanzar en el conocimiento sobre el papel que juega la lactoferrina tanto en la prevención, profilaxis y tratamiento del cáncer, o bien como un posible marcador de sepsis en pacientes en estado crítico como los niños con cáncer durante su tratamiento.

III PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer infantil es un factor creciente en la morbilidad y mortalidad mundial. La tasa de incidencia se encuentra entre 100 y 180 casos por 1 millón de niños al año y de hecho constituye la segunda causa de muerte después de los accidentes. El cáncer más común en la niñez son las leucemias, seguido por los tumores del sistema nervioso central y los linfomas.

Para el tratamiento del cáncer infantil se emplea quimioterapia, cirugía y radioterapia. A pesar de que se ha avanzado en el conocimiento y tratamiento del cáncer en niños, la quimioterapia sigue siendo tóxica y agresiva. Entre los efectos secundarios más importantes se encuentra el desarrollo de neutropenia, y esta es debida al empleo de quimioterapéuticos antineoplásicos/citotóxicos. La neutropenia en el niño con cáncer los predispone a diversas complicaciones, entre ellas la más importante es la sepsis. u importancia radica en que este grupo de pacientes tiene un riesgo muy elevado para desarrollar enfermedades bacterianas invasoras, tanto así que el riesgo de morbilidad y mortalidad se correlaciona directamente con la intensidad y duración de la neutropenia. La lactoferrina es una proteína liberada por los neutrófilos en respuesta a un proceso inflamatorio, por lo cual se investiga su uso como marcador de sepsis o bien como un antitumoral y antimicrobiano. En nuestro país no se conoce las concentraciones séricas de Lactoferrina en niños, ni en niños con cáncer con o sin neutropenia, por lo que en este trabajo nos dimos a la tarea de investigar los niveles séricos de lactoferrina en niños con cáncer que reciben quimioterapia versus niños sanos.

IV JUSTIFICACIÓN

Cada año 12 millones de personas presentan algún tipo de cáncer a nivel mundial y de ellos el 3 % son niños. En nuestro país, 7000 niños cada año se diagnostican de cáncer, siendo la

segunda causa de muerte después de los accidentes. En estos pacientes, la neutropenia febril ocasionada por el tratamiento es el principal factor de riesgo para adquirir infecciones y desarrollar sepsis, la principal causa de muerte en el niño con cáncer. En nuestro estado el Hospital Pediátrico de Sinaloa es unidad de referencia para atención de tercer nivel, y reporta 72 nuevos casos de cáncer infantil cada año, siendo las leucemias son el diagnóstico más frecuente con una mortalidad del 27%. Esto nos ubica dentro de los primeros lugares a nivel nacional. Dado que la lactoferrina es una proteína multifuncional con propiedades antitumorales y microbicidas, así como inmuno-regulatorias e inmuno-estimulantes, es necesario determinar los niveles séricos de esta proteína en niños sanos y también en niños con cáncer que reciben quimioterapia, los cuales a causa del tratamiento presentan neutropenia y otras complicaciones graves que puede causarles la muerte. Esto nos permitirá conocer los valores de esta proteína en niños con cáncer y sentar las bases para futuros trabajos, donde podría proponerse a la lactoferrina como marcador de sepsis o bien como un nutraceutico útil en el tratamiento del niño con cáncer, para favorecer su recuperación y disminuir en gran medida las complicaciones y mortalidad.

V HIPOTESIS

Los niveles séricos de lactoferrina en niños con cáncer que reciben quimioterapia son inferiores a los niveles séricos de lactoferrina en niños sanos

VI OBJETIVOS

General:

Determinar los niveles séricos de lactoferrina en niños con cáncer que reciben quimioterapia versus niños sanos.

Específicos:

1. Establecer las características sociodemográficas de la población estudiada.
2. Determinar la frecuencia de complicaciones (neutropenia, sepsis, y desnutrición) en niños con cáncer que recibieron quimioterapia.
3. Comparar niveles séricos de lactoferrina en niños con cáncer que reciben quimioterapia, contra niños sanos.
4. Determinar y comparar los niveles séricos de lactoferrina en pacientes con neutropenia, sepsis y desnutrición, contra aquellos que no presentaron estas complicaciones, en niños con cáncer que recibieron quimioterapia.

VII MATERIALES Y MÉTODOS

VII.1 Definiciones

Ubicación espacio-temporal: El presente estudio se realizó en pacientes que acudieron al servicio de la Unidad de Hematología y Oncología del Hospital Pediátrico de Sinaloa “Dr. Rigoberto Aguilar Pico”, previa autorización por el comité de ética e investigación, durante el periodo del 13 de septiembre del 2018 al 9 de junio del 2019. La determinación de los niveles séricos de Lf se realizó en el Centro de Investigación Aplicada a la Salud Pública (CIASAP), de la Universidad Autónoma de Sinaloa.

Tipo de investigación: Observacional, prospectivo, descriptivo y analítico.

Unidad de muestreo: Pacientes pediátricos con patología oncológica entre la edad de 1 a 18 años que estaban bajo tratamiento con quimioterapia. Un total de 122 pacientes fueron incluidos en el estudio, eliminándose a 13 por no contar con datos completos para el análisis final. Además, como controles se incluyeron un total de 88 niños sanos entre 9 y 12 años de edad. En el Cuadro 3 se definen las variables.

Nivel de Investigación: Relacional

Diseño: Corte transversal

Criterios de inclusión

- Edad: 1 mes a 18 años
- Patología oncológica
- En tratamiento con quimioterapia o que vaya iniciar tratamiento con quimioterapia

Criterios de exclusión

- No aceptar protocolo de estudio

Criterios de eliminación

- Estudios incompletos
- Decisión de retirarse del estudio

VII.2. Tamaño de la muestra

Muestreo no probabilístico por conveniencia. Se incluyó a todo paciente que acudía a su atención por diagnóstico oncológico en la unidad de hematología y oncología.

Cuadro 3. Operacionalización de variables

VARIABLES	INDICADORES	VALORES FINALES	TIPO DE VARIABLE
VARIABLES de caracterización			
Sexo	Masculino Femenino	Masculino Femenino	Nominal
Edad	Años	Años	Numérica
Diagnóstico	Tipo de cáncer Leucemia linfoblástica aguda Leucemia Mieloblástica aguda Tumor de Sistema Nervioso central Osteosarcoma Linfoma Rabdomiosarcoma Tumor de Wilms Otros	Tipo de cáncer Leucemia linfoblástica aguda Leucemia Mieloblástica aguda Tumor de Sistema Nervioso central Osteosarcoma Linfoma Rabdomiosarcoma Tumor de Wilms Otros	Nominal
Fase de Tratamiento	Tipo de Fase o ciclo 1. Inducción 2. Consolidación 3. Mantenimiento 4. Vigilancia 5. Recaída Recidiva Ciclos 1,2,3,4,5,6,7,8,9...etc	Tipo de Fase 6. Inducción 7. Consolidación 8. Mantenimiento 9. Vigilancia 10. Recaída Recidiva Ciclos 1,2,3,4,5,6,7,8,9...etc	Ordinal
Estado nutricional	Peso para la edad IMC	1. Desnutrido 2. No desnutrido	Dicotómica
Infección	Clínica y por estudios de laboratorio y gabinete	1. Sin infección 2. Infección localizada 3. Fiebre y Neutropenia 4. Sepsis	Nominal
Antibióticos	Pacientes bajo tratamiento con antibióticos Tipo de indicación	Ninguno Empíricos Profilácticos Terapéuticos	Nominal
Hemoglobina	Valores de hemoglobina reportados en la biometría hemática completa	mg/dl	Numérica
Leucocitos	Cuenta absoluta reportada en la Biometría hemática completa	Cuenta absoluta de leucocitos	Numérica
Neutrófilos	Cuenta absoluta reportada en la Biometría Hemática completa	Cuenta absoluta de neutrófilos	Numérica

Linfocitos	Cuenta absoluta reportada en la Biometría Hemática completa	Cuenta absoluta de linfocitos	Numérica
Monocitos	Cuenta absoluta reportada en la Biometría Hemática completa	Cuenta absoluta de monocitos	Numérica
Plaquetas	Numero de plaquetas reportadas en la Biometría Hemática completa	Numero de plaquetas	Numérica
Inmunoglobulinas	Niveles séricos de inmunoglobulinas IgG IgM IgA IgE	mg/dl	Numérica
Complemento	Niveles sericos de Complemento C3 C4	mg/dl	Numérica
Procalcitonina	Niveles sericos de Procalcitonina	mg/dl	Numérica
Cultivo	Reporte de Hemocultivos, Urocultivo, Coprocultivo, Cultivo de Secrecion bronquial, secrecion de herida, LCR	Positivo Negativo	Dicotomica
Sepsis	Pacientes que cumplan criterios según las definiciones del Consenso internacional de clasificación de la sepsis	1. Si 2. No	Dicotomica
Variable de interés			
Lactoferrina	Niveles séricos reportados con una Prueba de ELISA y Kit comercial	ng/dl	Numérica

VII.3 Medición de niveles séricos de lactoferrina.

Toma de muestra:

Una vez obtenido el consentimiento informado por los padres a todo niño de la Unidad de Oncología y Hematología pediátrica, y que cumplía con los criterios de inclusión; se le realizó la extracción de 4 ml de sangre venosa periférica.

La muestra fue tomada por una enfermera en presencia de los padres a los siguientes pacientes:

- A pacientes de reciente diagnóstico de cáncer antes de recibir su primera quimioterapia que acuden a urgencias del hospital pediátrico de Sinaloa o en la unidad de hematología y oncología.

- A los que ya estaban en tratamiento antes de recibir su esquema correspondiente a la fase de la quimioterapia en la unidad de hematología y oncología.
- A los pacientes febriles con y sin neutropenia que acuden a urgencias o en la unidad de hematología y oncología del hospital pediátrico de Sinaloa.
- A los pacientes con cáncer y sepsis que ingresaban a urgencias o en la unidad de hematología y oncología del hospital pediátrico de Sinaloa.

Posteriormente, la muestra se trasladó al Departamento de Investigación del Hospital donde se centrifugó en una centrífuga clínica a 5000 rpm. Después, las muestras se guardaron en tubos Eppendorf y se congelaron para posteriormente realizar la determinación de la concentración de lactoferrina en suero mediante la técnica de Elisa.

Determinación de los niveles séricos de lactoferrina mediante la técnica de ELISA

La prueba de ensayo inmuno-enzimático ligado a enzimas (ELISA), se realizó con el objetivo de determinar la concentración de LF en plasma, y para ello se utilizó el kit comercial Bovine Lactoferrin ELISA Quantitation set cat. No. E10-126 LOT. No. E10-126-27, de la Marca Bethyl, siguiendo las indicaciones del fabricante. Brevemente, se realizó la preparación de la solución de bloqueo y a diluciones del anticuerpo anti-lactoferrina. Para ello, se diluyeron 1 μL del anticuerpo concentrado y 100 μL del tampón de recubrimiento. También, se preparó el anticuerpo secundario acoplado a peroxidasa de rábano picante (HRP) diluyendo éste (1 μL) en 199,000 μL del disolvente, para llegar a una dilución 1:200,000, que es la recomendada. Una vez preparados los reactivos, primeramente se realizó una curva de calibración, necesaria para mantener los controles de calidad y validar así la prueba. El procedimiento de la determinación de los niveles séricos de Lactoferrina consistió en añadir 100 μL de anticuerpo de recubrimiento diluido a cada pocillo de la placa. Posteriormente, la placa se incubó a temperatura ambiente (aproximadamente a 25 °C) durante 1 h. Después, la placa se lavó 5 veces y se añadieron 200 μL de solución de bloqueo a cada pocillo y se incubó a temperatura ambiente durante 30 min. Pasado el tiempo se lavó la placa cinco veces más y se añadió 100 μL de estándar o de las muestras a los pocillos y se incubó durante 1 h a

temperatura ambiente. Al finalizar, se lavó la placa 5 veces más y se añadieron 100 µL de anticuerpo diluido de detección de HRP a cada pocillo. La placa se incubó nuevamente por 1 h más a temperatura ambiente durante 1 hora y después se lavó 5 veces más. Después de esto, se añadieron 100 µL de solución de sustrato TMB a cada pocillo y la placa se colocó en oscuridad a temperatura ambiente durante 15 min. La reacción desarrolladora de color se detuvo por añadir 100 µL de solución de paro a cada pocillo. Finalmente, para cuantificar la Lactoferrina en las muestras se midió la Absorbancia en un lector de placas a 450 nm.

VII.4 Definición y Diagnóstico de Sepsis

Realizamos una evaluación para identificar riesgo y/o presencia de infección en todos los pacientes en el día y momento de la toma de muestra sanguínea, esta variable era determinada por lo descrito en la nota de consulta o de evolución por su médico tratante y por hallazgos de laboratorio.

- a. Exploración física compatible con sospecha de infección sistémica o datos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y falla orgánica según el consenso internacional.
- b. Cultivos positivos o PCT en rangos de sepsis
- c. Inicio de esquema antibiótico para sospecha de sepsis

VII. 5 Evaluación del estado inmunológico

La respuesta inmunológica de los pacientes se determinó de la siguiente manera:

I. Respuesta inmune celular

- a. Determinación del número de leucocitos (Cuenta absoluta de neutrófilos linfocitos y monocitos), estos valores fueron tomados de la citometría hemática completa realizada y analizada en el laboratorio del Hospital Pediátrico de Sinaloa.

II. Respuesta inmune humoral

- a. Se cuantificaron las Inmunoglobulinas séricas IgG, IgA, IgM, IgE; con el objetivo de descartar inmunodeficiencias, los datos fueron analizados y se tomaron valores de

referencia para edad ya establecidos por el Laboratorio del Hospital Pediátrico de Sinaloa.

- b. Complemento sérico C3 y C4 se determinaron con el objetivo de descartar deficiencias de factores del complemento, y fueron analizados y se tomaron valores de referencia para edad ya establecidos por el Laboratorio del Hospital Pediátrico de Sinaloa.

VII. 6 Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes

Las características se evaluaron durante y al final del estudio mediante una historia clínica completa. Se registraron en una hoja de recolección como variables demográficas: el número de expediente para fines de identificación, sexo, edad, peso, talla, índice de masa corporal, etc., los datos eran capturados el día de toma de muestra conforme a los que estaba en su expediente de consulta y hospitalización, estado nutricional evaluado según peso para la edad en menores de 5 años y con Índice de Masa Corporal para mayores de 6 años, diagnóstico oncológico según lo establecido en su expediente y por la unidad de hematología y oncología, fase de quimioterapia correspondiente a la fecha de toma de muestra, si estaba cursando con alguna complicación como fiebre y neutropenia, sepsis o algún tipo de infección localizada. También se tomó en cuenta si cada paciente estaba recibiendo antibióticos, valores hematológicos de hemoglobina, plaquetas, así como estado inmunológico con cuenta de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, y valores séricos de inmunoglobulinas, complemento y Lactoferrina. Todos estos valores fueron contrastados conforme a valores correspondientes a la edad de los pacientes.

VII. 7 Análisis estadístico

- 1) Para el análisis estadístico de las variables categóricas se utilizó frecuencias absolutas y porcentajes, para variables cuantitativas continuas de distribución normal, media y

desviación standard (DE), y para distribución no normal mediana y rangos inter-cuartilicos (RIC²⁵⁻⁷⁵).

- 2) Para la comparación de frecuencias entre grupos se utilizó la Chi cuadrada de Pearson.
- 3) Para comparación de variables numéricas continuas primero se evaluó la distribución con la prueba de *Kolmogorov-Smirnow*, se utilizará la t de student si la distribución es normal o la prueba U de Mann-Whitney si presentó una distribución no normal.
- 4) Para variables continuas con más de 2 grupos análisis de varianza (ANOVA) y en caso de presentar distribución no normal prueba no paramétrica de Kruskall-Wallis, tomando un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

VIII RESULTADOS

VIII.1 Identificación de las características sociodemográficas de la población de estudio

Para el estudio, se contaron con un total de 122 pacientes con diagnóstico de cáncer y en tratamiento con quimioterapia, De estos; se excluyeron 13 pacientes porque no contaron con estudios de laboratorios completos, por lo tanto 109 pacientes fueron incluidos para nuestro estudio. El sexo masculino fue el más prevalente con el 60% (n=65), comparado con el sexo femenino que alcanzó un porcentaje del 40% (n=44). La edad promedio fue de 9.33 años (DE 4.79) Tabla V. La edad mínima fue de 1 año y máxima de 18 años. Los tipos de cáncer fueron LLA 68% (n=74), LMA 9% (n=10), tumores sólidos 23% (n=25); y de estos se presentaron, osteosarcoma 6% (n=7), linfoma 5% (n=5), sarcomas 6% (n=6), neuroblastoma 2% (n=2), tumores germinales 2% (n=2), retinoblastoma 2% (n=2). Tabla V.

En cuanto a la fase de tratamiento, primeramente se separaron por tipo en leucemias y tumores sólidos. Los pacientes con leucemias se describen como fases de quimioterapia y los pacientes con tumores sólidos son ciclos de quimioterapia. Un total de 90 pacientes (82.5%) con leucemia se incluyeron y de estos 2 (2%) estaban en fase de diagnóstico que finalmente fueron leucemia, es decir que no habían recibido quimioterapia, 14 (16%) en fase de inducción a la remisión, 11 (12%) en consolidación, 47 (52%) se encontraban en fase de mantenimiento, 12

(13%) en recaída, 3 (3%) en re-inducción, y 1 (1%) estaba en fase de vigilancia. Un total de 19 (17.5%) pacientes con diagnóstico de tumor sólido estaban en diferentes ciclos de quimioterapia (Tabla V). Por otro lado, 14 pacientes (13%) estaban recibiendo tratamiento terapéutico con algún antibiótico, 13 (12%) recibían antibióticos profilácticos, y 9 (8%) antibióticos empíricos y en 73 (67%) pacientes se encontró que no recibían ningún antibiótico (Tabla V).

Tabla V. Características sociodemográficas de los pacientes del presente estudio.

Variables	Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Masculino=65 Femenino=44	60% 40%
Edad	Media= 9.33 años Mínimo=1 año Máximo=18 años	
Tumores		
Leucemia Linfoblástica aguda	74	68%
Leucemia mieloblástica aguda	10	9%
Tumores sólidos	25	23%
Fase de Tratamiento		
Inducción	14	13%
Mantenimiento	47	43%
Consolidación	11	10%
Recaída	1	1%
Vigilancia	12	11%
Estado nutricional		
Desnutrido	26	24%
No desnutrido	83	76%

Sin Infección	80	73%
Infección Localizada	6	6%
Fiebre y neutropenia	11	10%
Sepsis	12	11%
Sin antibióticos	73	67%
Profilácticos	9	8%
Empíricos	14	13%
Terapéuticos	13	12%

La determinación de estado inmunológico arrojó los siguientes datos:

Inmunidad celular:

Se determinaron los niveles de leucocitos y hemoglobina en 107 muestras de pacientes se realizó biometría hemática completa encontrándose los siguientes resultados; La mediana para Leucocitos totales fue de 3950 cel/mm³ con rango inter-cuartílico (RIC 2850,6290).

La mediana en la cuenta absoluta de neutrófilos fue de 1750 cel/mm³ (RIC 900,2797), cuenta absoluta de linfocitos con mediana de 1300 cel/mm³ (RIC 720,1956).

Se determinaron niveles de hemoglobina reportándose un promedio de 10.76 mg/dl (DE 1.98), con valores mínimos de 3mg/dl y máximos de 15mg/dl. Tabla VI.

Inmunidad Humoral:

Se determinaron niveles de Inmunoglobulinas y complemento para detectar o sospechar presencia de inmunodeficiencias. Un total de 57 muestras de pacientes se eligieron al azar para determinación de IgG, IgM, IgA, IgE, C3, C4. Un total de 9 (16%) pacientes mostraron niveles bajos de IgG, 34(60%) pacientes niveles bajos de IgM, 3(5%) con niveles bajos de

IgA, 14(25%) con niveles altos de IgE, 11(19%) con niveles bajos de C3, 4 (7%) con niveles bajos de C4. Tabla VI.

Tabla VI. Estado inmunológico de los pacientes.

Inmunidad celular	N=107	Tipo	Cel/mm³	RIC
	Leucocitos	Mediana	3950	2850,6290
	Neutrófilos	Mediana	1750	900,2797
	Hemoglobina	Promedio	10.76 mg/dl	Min= 3 mg/dl Max= 15 mg/dl
Inmunidad Humoral	N=57 (azar)	Número (Porcentaje %)	Alto	Bajo
	IgG	9 (16%)	Si	
	IM	34 (60%)	Si	
	IA	3 (5%)	Si	
	IE	14 (25%)	Si	
	C3	11(19%)		Si
	C4	4 (7%)		Si

VIII.2. Frecuencia de complicaciones en los niños con cáncer que reciben quimioterapia

De los 109 niños con cáncer que reciben quimioterapia, la neutropenia se presentó en 50 de los pacientes (45%). En cuanto a la severidad de la neutropenia, leve fue en 19 niños (38%), moderada en 18 niños (36%), severa en 6 niños (12), y profunda en 7 niños (14%) (Tabla VII).

Estado Nutricional: Se realizó una evaluación del estado nutricional de los pacientes en base al peso para la edad y talla para menores de 5 años y con IMC para mayores de esa edad. Encontramos un 24 % (26) del total de pacientes con algún grado de desnutrición. De este porcentaje fueron 17 pacientes con leucemia linfoblástica aguda y de ellos 10 estaban en fase de mantenimiento, el resto en las diferentes fases. No hubo diferencia estadística significativa en la frecuencia de procesos infecciosos entre los grupos de pacientes desnutridos y no desnutridos, aunque si se presentaron con mayor frecuencia en el grupo que presentaban algún grado de desnutrición (Tabla VII).

Siguiendo con el estudio, se realizó una prueba de chi cuadrada (bondad de ajuste para la frecuencia de sepsis comparado con la prevalencia de 12.8% con una valor de p (0.000). Mediante la prueba de chi cuadrada de Pearson, no encontramos diferencia estadísticamente significativa para la frecuencia de sepsis y la severidad de la neutropenia (p=0.13) ni entre aquellos con neutropenia y sin neutropenia (p=0.15). Tampoco hubo diferencia entre la frecuencia de sepsis para el sexo (p=0.11), tipo de neoplasia clasificado en tumores no sólidos y tumores sólidos (p=0.96) y estado nutricional (p=0.23), ni Linfopenia (p=0.70). Además, se realizó prueba exacta de Fisher pero no hubo diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de sepsis entre los grupos con niveles séricos alterados y normales $p > 0.05$ (Tabla VII). En cuanto a las fases de tratamiento si encontramos una diferencia estadísticamente significativa (p=0.042) con respecto a aquellos pacientes en inducción a la remisión, recaída y re-inducciones donde la frecuencia de sepsis fue mayor (no mostrado).

Tabla VII. Frecuencia de complicaciones en los niños con cáncer que reciben quimioterapia

Complicaciones	N	Porcentaje
Neutropenia	N	Porcentaje
Con neutropenia	50	45 %
Leve	19	38 %
Moderada	18	36 %
Severa	6	12 %
Profunda	7	14 %
Sin neutropenia	59	55 %

Estado nutricional	N	Porcentaje
Desnutrido	26	24 %
No desnutrido	83	76 %
Sin Infección	80	73 %
Infección Localizada	6	6 %
Fiebre y neutropenia	11	10 %
Sepsis	12	11 %

VIII.3. Determinación de la concentración de los niveles séricos de Lactoferrina en niños con cáncer

Se cuantificaron los niveles séricos de Lf en 109 muestras de niños con cáncer obteniéndose una mediana de 2.49 ng/dl (RIC 0.95, 5.18), y de 88 muestras de suero de niños sanos con mediana de 45.26 ng/dl (RIC 1.47, 92.08), esto último para tener una referencia de niveles de lactoferrina en niños sanos correspondientes a la edad y condiciones socioeconómicas de nuestra población de estudio (niños de nuestro Estado). Los valores encontrados siguieron una distribución no normal y se asumieron varianzas no iguales, por lo cual se utilizó la prueba estadística no paramétrica U de Mann-Whitney para comparación de medianas en muestras independientes y en más de 2 grupos análisis de la varianza de Kruskal Wallis.

En la comparación entre los grupos de Lf sérica en niños con cáncer y Lf sérica en niños sanos se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.000$), con una mediana de 45.26 ng/ml para niños sanos (RIC 47,92.08) y de 2.49 mg/ml (RIC 95;5.18) en niños con cáncer (Tabla VIII).

Tabla VIII. Valores de lactoferrina en niños sanos y niños con cáncer.

	Niños sanos (ng/ml)	Niños con cáncer (ng/ml)
Mediana	45.26 (RIC1.47,92.08)	2.49 (RIC0.95,5.18)
Valor mínimo	0	0
Valor máximo	476.80	31.76

VIII. 4. Determinación y comparación de los niveles séricos de lactoferrina en niños con cáncer que presentaron neutropenia, sepsis y desnutrición, contra aquellos que no presentaron estas complicaciones

En niños con cáncer y sepsis en comparación con los niños con cáncer y sin sepsis la concentración sérica de Lf también fue diferente ($p=0.026$), así como también en desnutridos y no desnutridos ($p=0.027$) (Tabla IX). No encontramos diferencia estadísticamente significativa en la comparación de niveles séricos de Lf entre grupos en niños con cáncer con respecto a fases de tratamiento ($p=0.231$), con neutropenia y sin neutropenia ($p=0.636$), con diagnóstico de tumor no sólido y sólido ($p=0.076$), por sexo ($p=0.769$), o por severidad de la neutropenia ($p=0.977$) (Tabla IX).

Tabla IX. Comparación de los niveles séricos de Lactoferrina en niños con cáncer que reciben quimioterapia y presentan complicaciones versus los que no las presentan.

Complicación	Valor P (0.05)
Sepsis	($p=0.026$)
Desnutrición	($p=0.027$)
Neutropenia	($p=0.636$)

Severidad de la neutropenia	(p=0.977)
-----------------------------	-----------

IX DISCUSIÓN

Las infecciones en los niños con leucemia y otros tipos de cáncer se presentan durante todas las fases de tratamiento y cada vez son de mayor relevancia, ya que el uso de la quimioterapia sigue siendo de primera elección, pero este tipo de tratamientos son citotóxicos sobre aquéllas

poblaciones celulares que se dividen con mayor rapidez y que se encargan de la respuesta inmune del hospedero, tal es el caso de los neutrófilos (Delebarre et al., 2019; te Poele et al., 2009). Para contrarrestar los efectos de los tratamientos contra las células efectoras del sistema inmune, las inmunoterapias todavía no forman parte del tratamiento habitual de los niños con cáncer en países en desarrollo (Kebudi and Kizilocak, 2018; Buyukavci and Yildirim, 2019).

La neutropenia febril es una emergencia que requiere el inicio temprano de métodos de diagnósticos oportunos así como tratamientos que disminuyan las complicaciones y mortalidad principalmente por el desarrollo de sepsis (Kebudi and Kizilocak, 2018; Luthi et al., 2012). Aunque el estado inmunológico con alteraciones a nivel celular esta descrito ampliamente y la neutropenia es reconocida como el factor de riesgo más importante (Lehrnbecher et al., 2017), existen otros factores tales como la linfopenia que fue evaluada en esta población, la desnutrición es otro factor que se presenta en esta población de pacientes y la presencia de inmunodeficiencias incrementa las complicaciones infecciosas, así como estancias hospitalarias prolongadas y múltiples transfusiones e invasiones como dispositivos o catéteres aumentando la morbilidad y costos (Lehrnbecher et al., 2017; Luthi et al., 2012; Vedi et al., 2015).

En el presente estudio, la idea inicial fue el comparar los niveles séricos de lactoferrina en niños con cáncer que recibían quimioterapia y ver su asociación con el desarrollo de sepsis. En cuanto a las características demográficas y el estado inmunológico del grupo de pacientes con leucemia y algunos tumores sólidos, de acuerdo con los datos obtenidos la mayoría de los pacientes 122 pacientes estudiados pertenecieron al sexo masculino (60%), con un promedio de edad de 9.3 años (rango 4-11 años), y presentaron LLA en la mayoría de los casos (68%). En cuanto a la fase de tratamiento, la mayoría de los pacientes se encontraban en la fase de mantenimiento (64%). (Tabla V)

En cuanto a episodios de sepsis en esta población de pacientes, la frecuencia fue de 11% (Tabla VII), lo cual corresponde con la reportada en la literatura (Aljabari et al., 2019; da Silva et al., 2008). Sin embargo; por las limitaciones de diseño y muestra de nuestro estudio, este

resultado se debe tomar con reserva. No hubo diferencia en la frecuencia de sepsis en cuanto a sexo, diagnóstico oncológico, severidad de la neutropenia y fases de tratamiento. En cuanto a la severidad de la neutropenia se ha reportado que a mayor severidad y días de la neutropenia incrementa el riesgo de sepsis; sin embargo esta no correspondió en la población debido a que nuestro estudio no fue longitudinal, así que no es suficiente para asumir que sea real.

La desnutrición en el paciente oncológico está descrita y aceptada como alteración en la inmunidad por diversos autores y como un factor de riesgo para infecciones oportunistas (Barr, 1994; Barr et al., 2008). En el presente estudio, solo evaluamos a los pacientes para conocer la frecuencia de desnutrición en esta población y también conocer la frecuencia de sepsis la cual fue más frecuente en aquellos pacientes desnutridos. Evaluando la inmunidad humoral, si encontramos presencia de valores bajos en las inmunoglobulinas y complemento séricos sin embargo no es posible mediante nuestro estudio demostrar inmunodeficiencias ni alguna asociación entre severidad de infecciones y nuestros valores, además de que al hacer la comparación entre los grupos con valores bajos y normales de inmunoglobulinas y complemento con la frecuencia de sepsis no se encontró diferencias estadísticamente significativas, por lo cual se debe tomar con reserva este hallazgo y correlacionar en estudios posteriores de mayor nivel.

Además de la evaluación de la inmunidad celular y humoral de estos pacientes, el comportamiento de algunas moléculas sobre todo aquellas liberadas por las células como neutrófilos, macrófagos y linfocitos durante invasiones microbianas son motivo de algunos trabajos de investigación en la actualidad. Por ello, en nuestro estudio evaluamos el comportamiento a nivel plasmático de la proteína Lactoferrina, con la finalidad de conocer sus valores en aquellos pacientes con cáncer y bajo tratamiento con quimioterapia en sus distintas fases. La Lf sérica es considerada parte de la respuesta inmune innata con propiedades antimicrobianas y anti-cáncer descritas en reportes donde se demuestra que mediante sus propiedades para unirse al hierro priva a las bacterias de este nutriente esencial, además de manera directa tiene efectos directos sobre la membrana de bacterias Gram positivas y

negativas, y tiene actividad antimicrobiana contra algunos virus y hongos como *Candida albicans* (Vogel, 2012). Se le ha encontrado capacidad para atravesar membranas e incluso llegar a tener efectos nucleares que modifican y modulan la síntesis de moléculas peptídicas que finalmente actúan en la función y proliferación celular (Legrand et al., 2006; Legrand and Mazurier, 2010). Su concentración a este nivel se cree es parte de la activación de los neutrófilos, que al estar disminuidos es esperado que también lo este no solo la Lactoferrina sino otras moléculas que son muy importantes para el neutrófilo al momento de activarse contra agentes extraños e invasores (Berlov et al., 2007; Vogel, 2012; Legrand and Mazurier, 2010). El uso de algunos estimulantes para favorecer la cuenta absoluta de neutrófilos es de uso común en la actualidad con resultados favorables, sin embargo existen además del número, otros factores como la función y moléculas de liberación por parte del neutrófilo que están alteradas e influyen de manera importante durante la invasión de microorganismos (Souto, Vila, and Bru, 2011). Recientemente, se han realizado algunos estudios donde se toma como marcador pronóstico la concentración de Lactoferrina, y en distintos escenarios se administra Lactoferrina bovina a pacientes con riesgo de sepsis; principalmente recién nacidos prematuros, pacientes con gastroenteritis para disminución de días de diarrea, con resultados favorables, así también hay reportes sobre el uso de Lactoferrina quimérica y péptidos derivados de la Lactoferrina, con potencial para ser usados como nutracéuticos, anticancerígenos y antimicrobianos (Mohan and Abrams, 2009; Ochoa et al., 2012; Kaur and Gathwala, 2015).

En nuestro estudio, demostramos en base a una comparación de niveles séricos de Lf en niños sanos que los pacientes con diagnóstico oncológico, neutropenia y en tratamiento con quimioterapia cursan con niveles séricos muy bajos de Lf, siendo los pacientes con leucemia y neutropenia los que mostraron niveles más bajos.

Existen algunos reportes sobre las concentraciones de Lf en ciertas poblaciones de pacientes, sin lograr estandarizar valores normales o parámetros de referencia. Sin embargo, nosotros nos basamos en los valores de referencia reportados en otros trabajos (Venge et al., 1984; Maffei

et al., 1999). La Lf normalmente se encuentra en muy bajas concentraciones en sangre y sus valores han mostrado diferencias que se atribuyen a los métodos analíticos, el tipo de anticoagulante usado, variaciones en la saturación de hierro, tendencia a la polimerización mostrada *in vitro* e *in vivo*, así también el intervalo de venopunción y análisis o almacenamiento. Se han descrito diferencias entre sexo, correlación con cuenta de neutrófilos, variaciones durante el embarazo, lo que ha supuesto una influencia hormonal involucrada en su síntesis, además de los estadios de maduración del neutrófilo (Barton et al., 1988; Albenzio et al., 2016; Cheng et al., 2008).

La Lf en sangre es aquella liberada por la degranulación de los neutrófilos, con valores muy bajos ($<1\mu\text{g}/\text{mL}$), desde donde es transportada al hígado, captada por receptores específicos y catabolizada. La existencia de este mecanismo específico en el hígado probablemente ayuda a mantener niveles sanguíneos bajos aun en presencia de inflamación (Harle et al., 1984; Brown et al., 1986).

Benini y Cols. (1985), midieron Lf en plasma de 26 pacientes con fibrosis quística no encontrando diferencia estadísticamente significativa en comparación con 19 controles, pero 10 pacientes si mostraron valores por arriba de +2 DE con respecto a los controles. El estudio también mostró una elevación significativa en presencia de inflamación pulmonar aguda. Tomaron un punto de corte de concentración $>916\text{ ng}/\text{dl}$ (Benini et al., 1985).

Gessler y Cols. (2004), encontraron elevaciones de Lf en pacientes postoperados y que fueron sometidos a circulación con bomba extracorpórea, determinaron una fuerte correlación con elevación de otros biomarcadores como IL-8 y mieloperoxidasa. Los valores previos al evento quirúrgico fueron $272 \pm 157\text{ ng}/\text{dl}$ y después del evento fueron 1257 ± 471 (Gessler et al., 2004). Por otro lado, se midieron lactoferrina en niños resultando lo siguiente: con sepsis y neutropenia (20; $0-117\text{ ng}/\text{ml}$), no neutropénicos (332; $137-938\text{ ng}/\text{dl}$) y controles (176; $39-312\text{ ng}/\text{dl}$). Se correlacionaron con el recuento total de glóbulos blancos (Día 1 rs:0,41; Día 3 rs:0,53), con el recuento absoluto de neutrófilos (Día 1 rs: 0,4; Día 3 rs: 0,56) En todos los

pacientes con sepsis ($P < 0,05$). No hubo diferencia entre no sobrevivientes y sobrevivientes (Thomas, Xu, and Ardon, 2002). La concentración de lactoferrina no tuvo asociación con el organismo invasor. Lactoferrina estuvo correlacionado con los niveles de defensina ($r_s=0.55$ en el día 1 y 0.61 en el día 3; $P < 0.001$) (Thomas, Xu, and Ardon, 2002).

Brown y Cols (1986), evaluaron niveles plasmáticos de Lactoferrina en 32 pacientes neutropénicos de diferente causa como Síndrome de Felty, síndromes neutropénicos idiopáticos, anemia aplásica, agranulocitosis inducida por fármacos y supresión medular inducida-citotóxica en leucemia aguda, encontrando valores desde 40 ng/dl hasta 15350 ng/dl (Brown et al., 1986). Nemet y Cols. (1987), en una propuesta de inmunoensayo midieron Lf en pacientes con leucemia, con un enfoque pronóstico y evaluación de la reserva de neutrófilos en este tipo de pacientes. Se encontró una correlación significativa ($r = 0.42$, $P < 0.01$) entre Lf y el nivel de neutrófilos (Nemet et al., 1987).

X CONCLUSIONES

El tratamiento con quimioterapéuticos es el tratamiento de primera elección para niños con cáncer, sin embargo; además de afectar células tumorales también afecta células sanas, entre ellas a los leucocitos. Por ello, la neutropenia en niños con cáncer se presenta durante todas las fases de tratamiento con quimioterapia, siendo más severa durante las fases intensivas o de inducción a la remisión y sigue siendo el factor de riesgo más importante para sepsis. En este trabajo, concluimos que la frecuencia de sepsis es similar a la reportada en la literatura. Además, que los niños tratados cursaron con neutropenia, y con linfopenia, y algunos de ellos con deficiencias en inmunoglobulinas séricas y factores del complemento. Por otro lado, un porcentaje importante de los niños tratados presentaron desnutrición, y esto sí tuvo una correlación estadísticamente significativa con el desarrollo de sepsis. Encontramos también que las concentraciones séricas de la proteína Lactoferrina son muy bajas en niños con cáncer y neutropenia secundaria a quimioterapia, comparadas con las concentraciones de lactoferrina sérica cuantificada en niños sanos. Al ser la Lf una proteína liberada por los neutrófilos y siendo estos de las células más afectadas durante el tratamiento del cáncer en la niñez, es probable que esta deficiencia este asociada al pronóstico de niños con cáncer o sea factor de riesgo para el desarrollo de sepsis. Es necesario realizar más estudios que confirmen esta asociación y que sustenten ensayos clínicos de profilaxis en esta población de pacientes.

Limitaciones

EL presente trabajo se llevó a cabo en una muestra pequeña y heterogénea. Al tratarse de un estudio transversal y descriptivo no es adecuado para hacer inferencias en la población sobre

asociación y causalidad, por lo que los resultados solo deberán tomarse como referencia para estudios futuros de mayor nivel.

XI BIBLIOGRAFÍA

1. Juárez-Ocaña S, Gonzalez-Miranda G, Mejia-Arangure J, Rendon-Macias M, Martinez-Garcia Md, Fajardo-Gutierrez A. (2004).Frequency of cancer in children residing in Mexico City and treated in the hospitals of the Instituto Mexicano del Seguro Social (1996-2001). *BMC Cancer*, 4, 50
2. Moody K, Meyer M, Mancuso CA, Charlson M, Robbins L. (2006).Exploring concerns of children with cancer. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 14, 960-6
3. Fajardo-Gutierrez A, Rendon-Macias ME, Mejia-Arangure JM. (2011).[Cancer epidemiology in Mexican children. Overall results]. *Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 49 Suppl 1, S43-70
4. Rivera-Luna R, Shalkow-Klincovstein J, Velasco-Hidalgo L, Cardenas-Cardos R, Zapata-Tarres M, Olaya-Vargas A, Aguilar-Ortiz MR, Altamirano-Alvarez E, Correa-Gonzalez C, Sanchez-Zubieta F, Pantoja-Guillen F. (2014).Descriptive Epidemiology in Mexican children with cancer under an open national public health insurance program. *BMC Cancer*, 14, 790
5. Calderón-Guzmán D, Guevara A, Hernández-García E, Juárez-Jacobo A, Segura L, Barragán G, Juárez-Olguín H. (2009).Different types of cancer in children and their treatments in a Mexican pediatric hospital. *Acta Pediatr Mex*, 30, 299-304
6. SEOM. (2011). *Causas del cáncered*.^eds. Madrid
7. Editorial *Nature Cell Biology*. (2012).Focusing on the cell biology of cancer. *Nat Cell Biol*, 15, 1
8. DeBerardinis RJ, Lum JJ, Hatzivassiliou G, Thompson CB. (2008).The biology of cancer: metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation. *Cell Metab*, 7, 11-20
9. Wang H, Shen Y, Sun N, Jiang YP, Li ML, Sun L. (2012).Identification and analysis of mutations in WTX and WT1 genes in peripheral blood and tumor tissue of children with Wilms' tumor. *Chinese medical journal*, 125, 1733-9
10. Du W, Searle JS. (2009).The rb pathway and cancer therapeutics. *Current drug targets*, 10, 581-9
11. Cage TA, Mueller S, Haas-Kogan D, Gupta N. (2012).High-grade gliomas in children. *Neurosurgery clinics of North America*, 23, 515-23

12. Hasle N, Matreyek KA, Fowler DM. (2019).The Impact of Genetic Variants on PTEN Molecular Functions and Cellular Phenotypes. Cold Spring Harbor perspectives in medicine, 9
13. Pollack IF, Hamilton RL, James CD, Finkelstein SD, Burnham J, Yates AJ, Holmes EJ, Zhou T, Finlay JL. (2006).Rarity of PTEN deletions and EGFR amplification in malignant gliomas of childhood: results from the Children's Cancer Group 945 cohort. Journal of neurosurgery, 105, 418-24
14. Marquardt JU, Factor VM, Thorgeirsson SS. (2010).Epigenetic regulation of cancer stem cells in liver cancer: current concepts and clinical implications. Journal of hepatology, 53, 568-77
15. Biswas S, Rao CM. (2018).Epigenetic tools (The Writers, The Readers and The Erasers) and their implications in cancer therapy. European journal of pharmacology, 837, 8-24
16. Marongiu F, Doratiotto S, Sini M, Serra MP, Laconi E. (2012).Cancer as a disease of tissue pattern formation. Progress in histochemistry and cytochemistry, 47, 175-207
17. Ghavami S, Hashemi M, Ande SR, Yeganeh B, Xiao W, Eshraghi M, Bus CJ, Kadkhoda K, Wiechec E, Halayko AJ, Los M. (2009).Apoptosis and cancer: mutations within caspase genes. Journal of Medical Genetics, 46, 497-510
18. Stephens FO, Aigner KR. (2009).Basics of Oncology Springer-Verlag Berlin Heidelberg
19. Martin-Moreno JM, Soerjomataram I, Magnusson G. (2008).Cancer causes and prevention: a condensed appraisal in Europe in 2008. Eur J Cancer, 44, 1390-403
20. Bandara P, Carpenter DO. (2019).Causes of cancer: Perceptions vs. the scientific evidence. Eur J Cancer
21. Tanday S. (2015).Prenatal testing can detect occult cancer in pregnant women. Lancet Oncol, 16, e383
22. NHI INDC. (2017). Investigación de cánceres en la niñezed.^eds. Web of Instituto Nacional del Cancer
23. Reid JR, States LJ. (2018).Ionizing Radiation Use and Cancer Predisposition Syndromes in Children. Journal of the American College of Radiology : JACR, 15, 1238-39
24. Mazonakis M, Damilakis J, Raissaki M, Gourtsoyiannis N. (2004).Radiation dose and cancer risk to children undergoing skull radiography. Pediatric radiology, 34, 624-9
25. Cam S. (2014).Risk of gastric cancer in children with Helicobacter pylori infection. Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP, 15, 9905-8
26. Parkin DM, Hammerl L, Ferlay J, Kantelhardt EJ. (2019).Cancer in Africa 2018: The role of infections. International journal of cancer
27. Boice J, Linet M. (1994).Chernobyl, childhood cancer, and chromosome 21. BMJ, 309, 139-40
28. Fores-Martos J, Cervera-Vidal R, Chirivella E, Ramos-Jarero A, Climent J. (2015).A genomic approach to study down syndrome and cancer inverse comorbidity: untangling the chromosome 21. Frontiers in physiology, 6, 10
29. Atkin NB. (1986).Chromosome 1 aberrations in cancer. Cancer genetics and cytogenetics, 21, 279-85
30. Hassan M, Watari H, AbuAlmaaty A, Ohba Y, Sakuragi N. (2014).Apoptosis and molecular targeting therapy in cancer. BioMed research international, 2014, 150845
31. Lowe SW, Lin AW. (2000).Apoptosis in cancer. Carcinogenesis, 21, 485-95

32. Fragkandrea I, Nixon JA, Panagopoulou P. (2013). Signs and symptoms of childhood cancer: a guide for early recognition. *American family physician*, 88, 185-92
33. ACS. (2010). The America Cancer Society. Childhood Leukemia Overview. **¡Error! Referencia de hipervínculo no válida.**
34. Taga T, Tomizawa D, Takahashi H, Adachi S. (2016). Acute myeloid leukemia in children: Current status and future directions. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*, 58, 71-80
35. Arber DA. (2019). The 2016 WHO classification of acute myeloid leukemia: What the practicing clinician needs to know. *Seminars in hematology*, 56, 90-95
36. Amaki K. (1982). [French-American-British (FAB) classification of acute leukemia]. [Rinsho ketsueki] *The Japanese journal of clinical hematology*, 23, 988-90
37. Vasighizaker A, Sharma A, Dehzangi A. (2019). A novel one-class classification approach to accurately predict disease-gene association in acute myeloid leukemia cancer. *PloS one*, 14, e0226115
38. Castelli G, Pelosi E, Testa U. (2016). Targeted therapies in the treatment of adult acute myeloid leukemias: current status and future perspectives. *International journal of hematologic oncology*, 5, 143-64
39. Tasian SK, Loh ML, Hunger SP. (2015). Childhood acute lymphoblastic leukemia: Integrating genomics into therapy. *Cancer*, 121, 3577-90
40. Lam CG, Howard SC, Bouffet E, Pritchard-Jones K. (2019). Science and health for all children with cancer. *Science*, 363, 1182-86
41. Fruhwald MC, Rutkowski S. (2011). Tumors of the central nervous system in children and adolescents. *Deutsches Arzteblatt international*, 108, 390-7
42. Coven SL, Stanek JR, Hollingsworth E, Finlay JL. (2018). Delays in diagnosis for children with newly diagnosed central nervous system tumors. *Neuro-oncology practice*, 5, 227-33
43. Fisher PG. (2014). 50 years ago in the *Journal of Pediatrics*: central nervous system complications of children with acute leukemia: an evaluation of treatment methods. *The Journal of pediatrics*, 164, 33
44. Alexiou GA, Moschovi M, Prodromou N. (2011). Treatment options for central nervous system cavernous malformations in children. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*, 15, 281
45. Johnson KJ, Cullen J, Barnholtz-Sloan JS, Ostrom QT, Langer CE, Turner MC, McKean-Cowdin R, Fisher JL, Lupo PJ, Partap S, Schwartzbaum JA, Scheurer ME. (2014). Childhood brain tumor epidemiology: a brain tumor epidemiology consortium review. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 23, 2716-36
46. Giulino-Roth L, Goldman S. (2016). Recent molecular and therapeutic advances in B-cell non-Hodgkin lymphoma in children. *Br J Haematol*, 173, 531-44
47. Pillai V, Tallarico M, Bishop MR, Lim MS. (2016). Mature T- and NK-cell non-Hodgkin lymphoma in children and young adolescents. *Br J Haematol*, 173, 573-81
48. Naz E, Mirza T, Aziz S, Danish F, Siddiqui ST, Ali A. (2011). Frequency and clinicopathologic correlation of different types of non Hodgkin's lymphoma according

- to WHO classification. JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association, 61, 260-3
49. Kluin PM, van Krieken JH. (1991).The molecular biology of B-cell lymphoma: clinicopathologic implications. *Annals of hematology*, 62, 95-102
 50. Marchi E, O'Connor OA. (2020).The rapidly changing landscape in mature T-cell lymphoma (MTCL) biology and management. *CA: a cancer journal for clinicians*, 70, 47-70
 51. Ryan RJH, Wilcox RA. (2019).Ontogeny, Genetics, Molecular Biology, and Classification of B- and T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Hematology/oncology clinics of North America*, 33, 553-74
 52. Sayagues JM, Sarasquete ME. (2018).Different tools for the diagnosis and molecular follow-up of leukemias and lymphomas. *Medicina clinica*, 150, 202-03
 53. Campbell K. (1996).Lymphomas: aetiology, classification and treatment. *Nursing times*, 92, 44-5
 54. Sandlund JT, Perkins SL. (2015).Uncommon non-Hodgkin lymphomas of childhood: pathological diagnosis, clinical features and treatment approaches. *Br J Haematol*, 169, 631-46
 55. Hochberg J, Cairo MS. (2009).Insight into the biology and treatment of pediatric lymphomas: Clues from international studies. *Pediatric blood & cancer*, 52, 153-4
 56. Cooper SL, Brown PA. (2015).Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am*, 62, 61-73
 57. Lee JW, Cho B. (2017).Prognostic factors and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Korean journal of pediatrics*, 60, 129-37
 58. Kato M, Manabe A. (2018).Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*, 60, 4-12
 59. Ni Y, Bi J, Ye X, Fan W, Yu G, Yang X, Huang G, Li W, Wang J, Han X, Ni X, Wei Z, Han M, Zheng A, Meng M, Xue G, Zhang L, Wan C. (2016).Local microwave ablation with continued EGFR tyrosine kinase inhibitor as a treatment strategy in advanced non-small cell lung cancers that developed extra-central nervous system oligoprogressive disease during EGFR tyrosine kinase inhibitor treatment: A pilot study. *Medicine*, 95, e3998
 60. Leventhal BG. (1978).Immunotherapy in childhood cancer. *Pediatric annals*, 7, 570-4
 61. Wayne AS, Capitini CM, Mackall CL. (2010).Immunotherapy of childhood cancer: from biologic understanding to clinical application. *Current opinion in pediatrics*, 22, 2-11
 62. Breen M, Coombes L, Bradbourne C. (2009).Supportive care for children and young people during cancer treatment. *Community practitioner : the journal of the Community Practitioners' & Health Visitors' Association*, 82, 28-31
 63. Tasian SK, Gardner RA. (2015).CD19-redirected chimeric antigen receptor-modified T cells: a promising immunotherapy for children and adults with B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Therapeutic advances in hematology*, 6, 228-41
 64. Kanold J, Halle P, Tuppin P, Demeocq F. (2004).[Cell therapy for cancer treatment in children]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*, 11, 130-43

65. Kebudi R, Kizilocak H. (2018).Febrile Neutropenia in Children with Cancer: Approach to Diagnosis and Treatment. *Current pediatric reviews*, 14, 204-09
66. Delebarre M, Dessein R, Lagree M, Mazingue F, Sudour-Bonnange H, Martinot A, Dubos F. (2019).Differential risk of severe infection in febrile neutropenia among children with blood cancer or solid tumor. *The Journal of infection*, 79, 95-100
67. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y, Pirracchio R, Rochweg B. (2019).Corticosteroids for treating sepsis in children and adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, 12, CD002243
68. Zajac-Spychala O, Skalska-Sadowska J, Wachowiak J, Szmydki-Baran A, Hutnik L, Matysiak M, Pierlejewski F, Mlynarski W, Czyzewski K, Dziedzic M, Wysocki M, Zalas-Wiecek P, Bartnik M, Ociepa T, Urasinski T, Malas Z, Badowska W, Gamrot-Pyka Z, Woszczyk M, Tomaszewska R, Szczepanski T, Irga-Jaworska N, Drozynska E, Urbanek-Dadela A, Karolczyk G, Plonowski M, Krawczuk-Rybak M, Fraczekiewicz J, Salamowicz M, Chybicka A, Stolpa W, Sobol-Milejska G, Chelmecka-Wiktorczyk L, Balwierz W, Zak I, Gryniwicz-Kwiatkowska O, Gietka A, Dembowska-Baginska B, Semczuk K, Dzierzanowska-Fangrat K, Musial J, Chaber R, Kowalczyk J, Styczynski J. (2019).Infections in children with acute myeloid leukemia: increased mortality in relapsed/refractory patients. *Leukemia & lymphoma*, 60, 3028-35
69. Sung L, Gamis A, Alonzo TA, Buxton A, Britton K, Deswarte-Wallace J, Woods WG. (2009).Infections and association with different intensity of chemotherapy in children with acute myeloid leukemia. *Cancer*, 115, 1100-8
70. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, Carlesse F, Groll AH, Haeusler GM, Santolaya M, Steinbach WJ, Castagnola E, Davis BL, Dupuis LL, Gaur AH, Tissing WJE, Zaoutis T, Phillips R, Sung L. (2017).Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 35, 2082-94
71. Luthi F, Leibundgut K, Niggli FK, Nadal D, Aebi C, Bodmer N, Ammann RA. (2012).Serious medical complications in children with cancer and fever in chemotherapy-induced neutropenia: results of the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *Pediatric blood & cancer*, 59, 90-5
72. Vedi A, Pennington V, O'Meara M, Stark K, Senner A, Hunstead P, Adnum K, Londall W, Maurice L, Wakefield C, Cohn RJ. (2015).Management of fever and neutropenia in children with cancer. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 23, 2079-87
73. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G. (2003).2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical care medicine*, 31, 1250-6
74. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. (2005).International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 6, 2-8
75. Conway EE, Jr. (2018).Pediatric Sepsis: A Primer for the Pediatrician. *Pediatric annals*, 47, e292-e99

76. Calandra T, Cohen J. (2005).The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Critical care medicine*, 33, 1538-48
77. Hsu HE, Abanyie F, Agus MSD, Balamuth F, Brady PW, Brilli RJ, Carcillo JA, Dantes R, Epstein L, Fiore AE, Gerber JS, Gokhale RH, Joyner BL, Jr., Kisson N, Klompas M, Lee GM, Macias CG, Puopolo KM, Sulton CD, Weiss SL, Rhee C. (2019).A National Approach to Pediatric Sepsis Surveillance. *Pediatrics*, 144
78. Hall MW. (2019).Immune Modulation in Pediatric Sepsis. *Journal of pediatric intensive care*, 8, 42-50
79. Reyna-Figueroa J, Lagunas-Martinez A, Galindo-Delgado P, Fernandez-Bautista MF, Castro-Oteo PG, Martinez-Matsumoto P, Perez EM, Rosenstein Y, Limon-Rojas AE, Ortiz-Ibarra FJ, Madrid-Marina V. (2017).Serum concentrations of apoptosis-associated molecules in septic children with leukemia, neutropenia and fever. *International journal of hematology*, 105, 668-75
80. Walkovich K, Connelly JA. (2019).Congenital Neutropenia and Rare Functional Phagocyte Disorders in Children. *Hematology/oncology clinics of North America*, 33, 533-51
81. te Poele EM, Tissing WJ, Kamps WA, de Bont ES. (2009).Risk assessment in fever and neutropenia in children with cancer: What did we learn? *Critical reviews in oncology/hematology*, 72, 45-55
82. Soker M, Colpan L, Ece A, Devocioglu C, Haspolat K. (2001).Serum levels of IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, IL-8, and TNF-alpha in febrile children with cancer and neutropenia. *Med Oncol*, 18, 51-7
83. Mongkolrattanothai K, Dien Bard J. (2019).Sepsis in Children with Febrile Neutropenia. *The journal of applied laboratory medicine*, 3, 530-33
84. Loeffen EAH, Knops RRG, Boerhof J, Feijen E, Merks JHM, Reedijk AMJ, Lieverst JA, Pieters R, Boezen HM, Kremer LCM, Tissing WJE. (2019).Treatment-related mortality in children with cancer: Prevalence and risk factors. *Eur J Cancer*, 121, 113-22
85. Buyukavci M, Yildirim ZK. (2019).The Comparison of The Efficacy and Safety of Original and Biosimilar Filgrastim in Prevention of Chemotherapy-Induced Neutropenia in Children with Cancer. *The Eurasian journal of medicine*, 51, 112-15
86. Mitra JB, Sharma VK, Kumar M, Mukherjee A. (2019).Antimicrobial peptides: Vestiges of past or modern therapeutics? *Mini reviews in medicinal chemistry*
87. Sharma K, Aaghaz S, Shenmar K, Jain R. (2018).Short Antimicrobial Peptides. *Recent patents on anti-infective drug discovery*, 13, 12-52
88. Wu Q, Patocka J, Kuca K. (2018).Insect Antimicrobial Peptides, a Mini Review. *Toxins*, 10
89. Rudilla H, Merlos A, Sans-Serramitjana E, Fuste E, Sierra JM, Zalacain A, Vinuesa T, Vinas M. (2018).New and old tools to evaluate new antimicrobial peptides. *AIMS microbiology*, 4, 522-40
90. Gupta S, Bhatia G, Sharma A, Saxena S. (2018).Host defense peptides: An insight into the antimicrobial world. *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP*, 22, 239-44
91. Fry DE. (2018).Antimicrobial Peptides. *Surgical infections*, 19, 804-11
92. Sorensen M, and Sorensen, S.P.L. (1939).The proteins in whey. *CR Trav Lab*, 23, 55-59

93. Adlerova L, Bartoskova A, Faldyna M. (2008).Lactoferrin: a review. *Veterinari Medicina*, 53, 457-68
94. Recio I, Visser S. (2000).Antibacterial and binding characteristics of bovine, ovine and caprine lactoferrins: a comparative study. *International Dairy Journal*, 10, 597-605
95. Rodríguez-Franco DA, Vázquez-Moreno L, Ramos-Clamont G. (2005).Actividad antimicrobiana de la lactoferrina: Mecanismos y aplicaciones clínicas potenciales. *Revista Latinoamericana de Microbiología*, 47, 102-11
96. Berlov M, Korableva E, Andreeva Y, Ovchinnikova T, Kokryakov V. (2007).Lactoferrin from canine neutrophils: Isolation and physicochemical and antimicrobial properties. *Biochemistry (Moscow)*, 72, 445-51
97. Broxmeyer HE, Gentile P, Bognacki J, Ralph P. (1983).Lactoferrin, transferrin and acidic isoferritins: regulatory molecules with potential therapeutic value in leukemia. *Blood Cells*, 9, 83-105
98. Olofsson T, Olsson I, Venge P. (1977).Myeloperoxidase and Lactoferrin of Blood Neutrophils and Plasma in Chronic Granulocytic Leukaemia. *Scandinavian Journal of Haematology*, 18, 113-20
99. Bennett RM, Mohla C. (1976).A solid-phase radioimmunoassay for the measurement of lactoferrin in human plasma: variations with age, sex, and disease. *J Lab Clin Med*, 88, 156-66
100. Levay P, Viljoen M. (1995).Lactoferrin: a general review. *Haematologica*, 80, 252-67
101. Hagiwara S, Kawai K, Anri A, Nagahata H. (2003).Lactoferrin concentrations in milk from normal and subclinical mastitic cows. *J Vet Med Sci*, 65, 319-23
102. Marshall K. (2004).Therapeutic applications of whey protein. *Altern Med Rev*, 9, 136-56
103. Kanyshkova TG, Buneva VN, Nevinsky GA. (2001).Lactoferrin and Its biological functions. *Biochemistry (Moscow)*, 66, 1-7
104. Furmanski P, Li ZP, Fortuna MB, Swamy CV, Das MR. (1989).Multiple molecular forms of human lactoferrin. Identification of a class of lactoferrins that possess ribonuclease activity and lack iron-binding capacity. *The Journal of experimental medicine*, 170, 415-29
105. Baker EN, Baker HM. (2009).A structural framework for understanding the multifunctional character of lactoferrin. *Biochimie*, 91, 3-10
106. Arnold RR, Brewer M, Gauthier JJ. (1980).Bactericidal activity of human lactoferrin: sensitivity of a variety of microorganisms. *Infect Immun*, 28, 893-98
107. Brock JH. (1980).Lactoferrin in human milk: its role in iron absorption and protection against enteric infection in the newborn infant. *Archives of disease in childhood*, 55, 417-21
108. Arnold R, Cole M, McGhee, JR. (1977).A bactericidal effect for human lactoferrin. *Science*, 197, 263-65
109. Legrand D, Ellass E, Carpentier M, Mazurier J. (2006).Interactions of lactoferrin with cells involved in immune function. *Biochemistry and cell biology = Biochimie et biologie cellulaire*, 84, 282-90
110. Legrand D, van Berkel PH, Salmon V, van Veen HA, Slomianny MC, Nuijens JH, Spik G. (1997).The N-terminal Arg2, Arg3 and Arg4 of human lactoferrin interact with

- sulphated molecules but not with the receptor present on Jurkat human lymphoblastic T-cells. *Biochem J*, 327 (Pt 3), 841-6
111. Damiens E, El Yazidi I, Mazurier J, Ellass-Rochard E, Duthille I, Spik G, Boilly-Marer Y. (1998).Role of heparan sulphate proteoglycans in the regulation of human lactoferrin binding and activity in the MDA-MB-231 breast cancer cell line. *Eur J Cell Biol*, 77, 344-51
 112. Broxmeyer HE, Williams DE, Hangoc G, Cooper S, Gentile P, Shen RN, Ralph P, Gillis S, Bicknell DC. (1987).The opposing actions in vivo on murine myelopoiesis of purified preparations of lactoferrin and the colony stimulating factors. *Blood Cells*, 13, 31-48
 113. Machnicki M, Zimecki M, Zagulski T. (1993).Lactoferrin regulates the release of tumour necrosis factor alpha and interleukin 6 in vivo. *Int J Exp Pathol*, 74, 433-9
 114. Guillén C, McInnes IB, Vaughan DM, Kommajosyula S, Van Berkel PHC, Leung BP, Aguila A, Brock JH. (2002).Enhanced Th1 Response to Staphylococcus aureus Infection in Human Lactoferrin-Transgenic Mice. *The Journal of Immunology*, 168, 3950-57
 115. Togawa J-I, Nagase H, Tanaka K, Inamori M, Nakajima A, Ueno N, Saito T, Sekihara H. (2002).Oral administration of lactoferrin reduces colitis in rats via modulation of the immune system and correction of cytokine imbalance. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 17, 1291-98
 116. Legrand D, Ellass E, Carpentier M, Mazurier J. (2005).Lactoferrin. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 62, 2549-59
 117. Shau H, Kim A, Golub S. (1992).Modulation of natural killer and lymphokine-activated killer cell cytotoxicity by lactoferrin. *J Leukoc Biol*, 51, 343-49
 118. Gahr M, Speer C, Damerau B, Sawatzki G. (1991).Influence of lactoferrin on the function of human polymorphonuclear leukocytes and monocytes. *J Leukoc Biol*, 49, 427-33
 119. Sawatzki G, Rich IN. (1989).Lactoferrin stimulates colony stimulating factor production in vitro and in vivo,
 120. De Sousa M, Breedvelt F, Dynesius-Trentham R, Trentham D, Lum J. (1988).Iron, iron-binding proteins and immune system cells. *Ann N Y Acad Sci*
 121. Gentile P, Broxmeyer H. (1983).Suppression of mouse myelopoiesis by administration of human lactoferrin in vivo and the comparative action of human transferrin. *Blood*, 61, 982-93
 122. Fujita K-i, Matsuda E, Sekine K, Iigo M, Tsuda H. (2004).Lactoferrin enhances Fas expression and apoptosis in the colon mucosa of azoxymethane-treated rats. *Carcinogenesis*, 25, 1961-66
 123. Vogel HJ. (2012).Lactoferrin, a bird's eye view. *Biochemistry and cell biology = Biochimie et biologie cellulaire*, 90, 233-44
 124. Zhang Y, Lima CF, Rodrigues LR. (2014).Anticancer effects of lactoferrin: underlying mechanisms and future trends in cancer therapy. *Nutrition reviews*, 72, 763-73
 125. Mohan P, Abrams SA. (2009).Oral lactoferrin for the treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD007138
 126. Ochoa TJ, Pezo A, Cruz K, Chea-Woo E, Cleary TG. (2012).Clinical studies of lactoferrin in children. *Biochemistry and cell biology = Biochimie et biologie cellulaire*, 90, 457-67

127. Aljabari S, Balch A, Larsen GY, Fluchel M, Workman JK. (2019). Severe Sepsis-Associated Morbidity and Mortality among Critically Ill Children with Cancer. *Journal of pediatric intensive care*, 8, 122-29
128. da Silva ED, Koch Nogueira PC, Russo Zamataro TM, de Carvalho WB, Petrilli AS. (2008). Risk factors for death in children and adolescents with cancer and sepsis/septic shock. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 30, 513-8
129. Barr RD. (1994). The challenge of childhood cancer in the developing world. *East African medical journal*, 71, 223-5
130. Barr R, Atkinson S, Pencharz P, Arguelles GR. (2008). Nutrition and cancer in children. *Pediatric blood & cancer*, 50, 437
131. Legrand D, Mazurier J. (2010). A critical review of the roles of host lactoferrin in immunity. *Biometals : an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine*, 23, 365-76
132. Souto JC, Vila L, Bru A. (2011). Polymorphonuclear neutrophils and cancer: intense and sustained neutrophilia as a treatment against solid tumors. *Medicinal research reviews*, 31, 311-63
133. Kaur G, Gathwala G. (2015). Efficacy of Bovine Lactoferrin Supplementation in Preventing Late-onset Sepsis in low Birth Weight Neonates: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Journal of tropical pediatrics*, 61, 370-6
134. Venge P, Foucard T, Henriksen J, Hakansson L, Kreuger A. (1984). Serum-levels of lactoferrin, lysozyme and myeloperoxidase in normal, infection-prone and leukemic children. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 136, 121-30
135. Maffei FA, Heine RP, Whalen MJ, Mortimer LF, Carcillo JA. (1999). Levels of antimicrobial molecules defensin and lactoferrin are elevated in the cerebrospinal fluid of children with meningitis. *Pediatrics*, 103, 987-92
136. Barton JC, Parmley RT, Butler TW, Williamson S, MacKenzie S, Chandler DB, Blackburn W, Heck LW, Jr. (1988). Neutrophil lactoferrin content: variation among mammals. *The Anatomical record*, 221, 567-75
137. Albenzio M, Santillo A, Stolfi I, Manzoni P, Iliceto A, Rinaldi M, Magaldi R. (2016). Lactoferrin Levels in Human Milk after Preterm and Term Delivery. *American journal of perinatology*, 33, 1085-9
138. Cheng JB, Wang JQ, Bu DP, Liu GL, Zhang CG, Wei HY, Zhou LY, Wang JZ. (2008). Factors affecting the lactoferrin concentration in bovine milk. *Journal of dairy science*, 91, 970-6
139. Harle JR, Figarella C, Fossat C, Weiller PJ, Mongin M. (1984). [Plasma lactoferrin and the blood count of polynuclear neutrophils]. *Pathologie-biologie*, 32, 239-44
140. Brown RD, Yuen E, Rickard KA, Vincent PC, Young G, Kronenberg H. (1986). Plasma lactoferrin in patients with neutropenia. *Blut*, 52, 289-95
141. Benini L, Agostini M, Vaona B, Brocco G, Vantini I, Cavallini G, Mastella G, Scuro LA. (1985). Plasma levels of lactoferrin in children suffering from cystic fibrosis. *Digestion*, 31, 200-4
142. Gessler P, Pretre R, Hohl V, Rousson V, Fischer J, Dahinden C. (2004). CXCL chemokine stimulation of neutrophils correlates with plasma levels of myeloperoxidase and lactoferrin and contributes to clinical outcome after pediatric cardiac surgery. *Shock*, 22, 513-20

143. Thomas LL, Xu W, Ardon TT. (2002). Immobilized lactoferrin is a stimulus for eosinophil activation. *J Immunol*, 169, 993-9
144. Nemet K, Solti V, Mod A, Paloczi K, Szegedi G, Hollan Z. (1987). Plasma lactoferrin levels in leukaemias. *Clinical and laboratory haematology*, 9, 137-45

ABREVIATURAS

Lf	Lactoferrina
RIC	Rangos inter cuartílicos
ADN	Acido desoxirribonucleico
NK	Asesinas naturales
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
LMA	Leucemia mieloblástica aguda
OS	Osteosarcoma
SEW	Sarcoma de Ewing
RMS	Rabdomiosarcoma
NB	Neuroblastoma
SNC	Sistema Nervioso Central
MO	Medula ósea
MEN 2	Neoplasia endocrina múltiple 2
SEGAS	Astrocitomas subependimarios de células gigantes
TPH	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
FAB	Francés-américo-británico
LH	Linfoma de Hodgkin
LNH	Linfoma No Hodgkin
kDA	Kilodaltons
apoLf	Apolactoferrina
HoloLf	Hololactoferrina
LPS	Lipopolisacárido
SRIS	Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica
DS	Desviaciones standard
PAS	Presión Arterial Sistólica

ANEXOS

Carta de consentimiento informado Hospital Pediátrico de Sinaloa “Dr. Rigoberto Aguilar Pico”

Culiacán Sinaloa a _____ de _____ de _____

A través de este conducto se le está invitando a que su hijo (a) participe en un estudio de investigación. El título del estudio es: “Niveles séricos de Lactoferrina e incidencia de sepsis en niños con cáncer que reciben quimioterapia”

Se le ha invitado a participar debido a que su hijo (a) tiene el diagnóstico de algún tipo de cáncer y que al recibir quimioterapia como parte de su tratamiento cursará con disminución en la sangre de células (neutrófilos) y de algunas proteínas (lactoferrina) que son muy importantes para defenderlos contra las infecciones.

El propósito de este estudio es conocer las concentraciones en suero de las proteínas llamadas lactoferrina, citocinas, inmunoglobulinas y complemento. La participación en el estudio es totalmente voluntaria y la prueba que se realizará no tiene costo alguno. Si usted acepta participar a su hijo (a) se le realizará lo siguiente:

1. **Toma de muestra de laboratorio:** Una muestra de 4ml de sangre durante las fases de quimioterapia.

Posibles beneficios: Es posible que al conocer las concentraciones de estas proteínas en suero y su relación con infecciones en niños con cáncer y quimioterapia, estos datos sean de utilidad para futuras investigaciones sobre nuevos biomarcadores y tratamientos.

Posibles efectos adversos: Ninguno, ya que la muestra será tomada durante la toma de muestra rutinaria de estudios que amerita por su diagnóstico oncológico y tratamiento.

En caso de no autorizar la participación de su hijo (a) en este estudio, recibirá la atención médica habitual y esto no repercutirá en su atención futura. Si acepta participar, la información en el expediente será totalmente confidencial, utilizada sin que se le identifique en los documentos, trabajos o publicaciones. Los investigadores del estudio estarán disponibles para responder a sus dudas y comentarios, con respecto al estudio, en cualquier momento.

Debido a lo anterior se solicita plasme su autorización para que su hijo (a) participe en el estudio de investigación además de comprometerse de seguir las indicaciones de los investigadores.

- () Si autorizo que mi hijo (a) participe en el estudio y me comprometo a seguir las indicaciones de los investigadores.
- () No autorizo que mi hijo (a) participe en el estudio

En cualquier momento podrá dirigirse a los investigadores para resolver dudas o inquietudes.

Dr. Joel Rueda Cárdenas tel cel 6672163625 y Dr. Jesús Javier Martínez García tel. cel. 66 71 43 44
02. Dra. Nidia Maribel León Sicaíros. Hospital Pediátrico de Sinaloa “Dr. Rigoberto Aguilar Pico”.

Nombre y firma del padre o madre
o representantes legales

Nombre y firma de quien obtiene
consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Hoja de recolección de datos

ID _____

Sexo _____ Edad _____ Peso _____ Talla _____ IMC _____

Desnutrición Si ___ No ___

Diagnostico oncológico _____

Etapa _____

Otros
diagnósticos _____

Hemoglobina: _____ Leucocitos: _____ Plaquetas _____

Neutrofilos _____ Linfocitos _____ Monocitos _____

PCT _____ PCR _____

IgG _____ IgM _____ IgA _____ IgE _____

C3 _____ C4 _____ Lactoferrina _____

Fase de tratamiento: _____

Quimioterapia _____

Otros tratamientos _____

Infección: _____ Localizada _____ FyN _____

Sepsis _____ Antibioticos _____