



CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS AVANZADOS
DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

UNIDAD ZACATENCO
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

“Eficacia de la suplementación con magnesio para reducir la neutropenia febril en pacientes pediátricos con cáncer tratados con quimioterapia a base de cisplatino: ensayo clínico aleatorizado”

TESIS
Que presenta

VICTORIA ELENA BARRIOS LÓPEZ

Para obtener el grado de
MAESTRA EN CIENCIAS

EN LA ESPECIALIDAD DE
FARMACOLOGÍA

DIRECTORES DE LA TESIS:
Dr. Gilberto Castañeda Hernández
Dr. Osvaldo Daniel Castelán Martínez

CIUDAD DE MÉXICO

DICIEMBRE, 2018

El presente trabajo de investigación se realizó bajo la dirección del Dr. Gilberto Castañeda Hernández y el Dr. Osvaldo Daniel Castelán Martínez.

El desarrollo del proyecto se llevó a cabo en el Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez con la asesoría del Dr. Miguel Ángel Palomo Colli.

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por la beca otorgada para la realización de mis estudios de maestría (827608/620537).

El presente trabajo fue desarrollado con el apoyo de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico de la UNAM en su programa PAPIIT mediante el proyecto IA207417.

Agradecimientos

Al Dr. Gilberto Castañeda Hernández, por permitirme ser parte de su grupo de investigación, por sus enseñanzas y sus consejos.

Al Dr. Osvaldo Daniel Castelán Martínez, por darme la confianza de realizar su proyecto y asesorarme en todo momento.

Al Dr. Miguel Ángel Palomo-Colli, por abrirme las puertas del HIMFG para realizar este proyecto, y por su asesoría clínica; y a los residentes de segundo año de oncología, por su apoyo para que este proyecto se llevara a cabo.

A mis compañeros del Laboratorio 34 y a Lulú, por su ayuda, por sus críticas y por los buenos momentos que pasamos juntos.

A mis compañeros de maestría: Yare, Moni, Lalo y Jose, gracias por su compañía durante estos años, las horas de estudio, las risas y los consejos compartidos.

A mis papás, hermanos y cuñadas, por su apoyo incondicional, por creer en mí, y siempre estar al pendiente de todo, los amo. Y a Xavi, por hacerme sonreír con sus travesuras después de un día cansado.

A Eduardo, por acompañarme en la distancia y alentarme a perseguir mis sueños.

Dedicatoria

Por siempre a mis papás, Mely y José,
sin ustedes nada de esto sería posible.

Contenido I

Resumen.....	III
Abstract	IV
1. Introducción.....	1
1.1 Cáncer en Pacientes Pediátricos.....	1
1.1.1 Terapia contra el Cáncer.....	2
1.1.2 Reacciones Adversas a la Quimioterapia	3
1.2 Neutropenia Febril	4
1.2.1 Profilaxis	5
1.3 Cisplatino.....	6
1.3.1 Mecanismo de acción	6
1.3.2 Nefrotoxicidad	7
1.4 Magnesio.....	9
1.4.1 Hipomagnesemia inducida por Cisplatino.....	10
1.4.2 Magnesio y Sistema Inmunológico	11
1.5 Ensayos Clínicos Aleatorizados	12
1.5.1 Clasificación de los Ensayos Clínicos	12
1.5.2 Diseño de Ensayos Clínicos.....	13
1.5.3 Selección de la población.....	13
1.5.4 Aleatorización	13
1.5.5 Cegamiento	14
1.5.6 Análisis de Resultados.....	14
1.6 Antecedentes	16
2. Planteamiento del Problema y Justificación	17
3. Hipótesis.....	18
4. Objetivos.....	18
4.1 Objetivo general.....	18
4.2 Objetivos específicos.....	18
4.3 Objetivos secundarios	18
5. Metodología.....	19
5.1 Diseño del Estudio	19
5.2 Localización.....	19

5.3	Participantes	19
5.4	Selección de la población	19
5.4.1	Criterios de inclusión	19
5.4.2	Criterios de no inclusión.....	19
5.4.3	Criterios de eliminación.....	19
5.5	Procedimiento	20
5.6	Análisis de Datos	22
5.7	Consideraciones Éticas	22
6.	Resultados.....	23
6.1	Población de Estudio	23
6.2	Características Clínicas Basales.....	23
6.3	Eficacia de la Suplementación con Magnesio para Reducir la Neutropenia Febril 24	
6.4	Eficacia de la Suplementación con Magnesio para Reducir la Hipomagnesemia	26
6.5	Retraso en la Aparición de la Neutropenia Febril	27
6.6	Días de Hospitalización por Neutropenia Febril.....	28
6.7	Efecto de la Suplementación con Magnesio para Reducir la Sepsis/Choque Séptico.....	28
6.8	Análisis por Subgrupos	29
6.8.1	Género.....	29
6.8.2	Diagnóstico	29
6.8.3	Estado Nutricional	29
6.8.4	Tipo de Cirugía	30
7.	Discusión	30
9.	Conclusiones	33
10.	Perspectivas.....	33
12.	Referencias.....	34
13.	Apéndices	i
13.1	Formato de Consentimiento y Asentimiento Informado	i
13.2	Formato de Hoja de Captura de Datos.....	xi

Resumen

La neutropenia febril (NF) es una reacción adversa grave que compromete la eficacia del tratamiento contra el cáncer, disminuye la calidad de vida de los pacientes e incrementa la carga económica del tratamiento. La incidencia de NF en nuestro país es del 62% para niños con tumores sólidos tratados con quimioterapia a base de cisplatino (QBC). En un estudio previo, se demostró que existe una asociación entre niveles bajos de magnesio en suero (hipomagnesemia) y el desarrollo de NF en niños con tumores sólidos tratados con QBC. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue determinar la eficacia de la suplementación con Mg para reducir la NF en pacientes pediátricos con cáncer tratados con QBC. Como metodología, se diseñó y condujo un ensayo clínico aleatorizado, abierto, en grupos en paralelo, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Se invitó a participar a pacientes con tumores sólidos tratados con QBC, y el desenlace principal fue la aparición de la NF. La suplementación consistió en la toma de una tableta diaria de una mezcla de óxido y gluconato de Mg (equivalente a 250mg de Mg). El análisis de datos se realizó con el programa estadístico SPSS v21. Se obtuvieron 32 consentimientos y asentimientos informados, y un total de 66 ciclos de QBC fueron aleatorizados. Se asignaron 32 ciclos al grupo con Mg y 34, al grupo sin Mg. El análisis por intención a tratar indica que la suplementación con Mg presenta una tendencia a reducir la NF (RR, 0.66; IC95%, 0.35-1.24); y un impacto clínico positivo (RAR, 0.16; NNT, 6), a pesar de no haber encontrado diferencias estadísticas entre los grupos ($p > 0.05$).

Abstract

Febrile neutropenia (FN) is a severe adverse reaction that compromises the efficacy of cancer treatment, reduces the quality of life of the patients and increases the economic burden of cancer. The incidence of FN, in Mexico, is 62% for children with solid tumors treated with cisplatin-based chemotherapy (CBC). A previous study demonstrated an association between low magnesium serum levels (hypomagnesemia) and the development of FN in children with solid tumors treated with CBC. Therefore, the aim of this study was to determine if magnesium supplementation can reduce FN in children with solid tumors treated with CBC. A randomized clinical trial, open-label, with parallel groups was designed and conducted at the Hospital Infantil de México Federico Gómez. Patients with solid tumors treated with CBC were invited to participate, and FN was established as the principal outcome. Magnesium supplementation consisted on daily administration of a salt mixture of magnesium oxide and gluconate (equivalent to 250mg of magnesium). Data analysis was performed with SPSS software v21. A total of 32 affirmed consents and assents were obtained, and a total of 66 CBC cycles were randomized. 32 CBC cycles were assigned to supplementation group, and 34 to non-supplemented group. In an intention-to-treat analysis, results indicate that magnesium supplementation have a trend to reduce FN (RR, 0.66; CI95%, 0.35-1.24); and a positive clinical outcome (ARR, 0.16; NNT, 6), despite not finding statistical differences between groups ($p>0.05$).

1. Introducción

1.1 Cáncer en Pacientes Pediátricos

El cáncer es uno de los retos más grandes en salud pública en todo el mundo, con un impacto potencialmente devastador para los sistemas de salud de países en vías de desarrollo.¹ En las últimas décadas, los patrones de morbilidad presentan una mayor incidencia de cáncer tanto en población adulta, como infantil.²

Se estima que cada año se diagnostican en el mundo entre 175 000 y 250 000 nuevos casos de cáncer de pacientes en edad pediátrica, es decir, cada 3 minutos un niño es diagnosticado con cáncer. Cerca del 90% de los casos ocurren en países de mediano ingreso, como México.³

En nuestro país, el cáncer en la infancia es poco frecuente (el 5% de todos los tumores malignos diagnosticados). Sin embargo, es una prioridad de salud pública dentro de las enfermedades crónicas no transmisibles³ debido a que desde el 2010 el cáncer en edad pediátrica es la segunda causa de muerte en niños mexicanos de entre 4 y 15 años (Figura 1).⁴

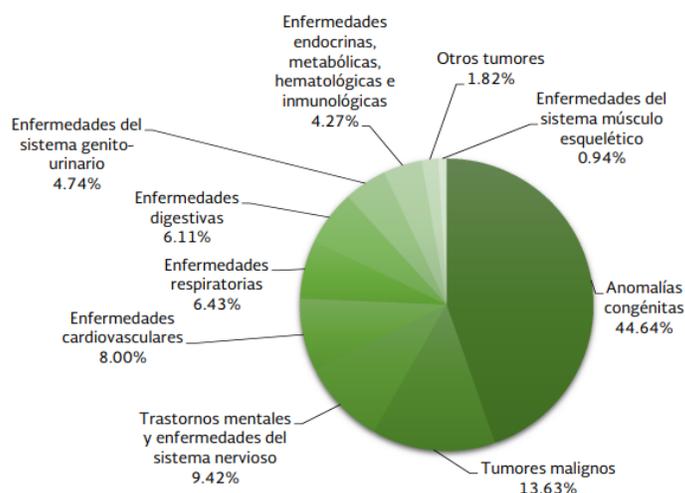


Figura 1. Distribución porcentual de defunciones en menores de 20 años Clasificación de la Carga Global de Enfermedades, periodo 2008-2012. Tomado de www.censia.salud.gob.mx/contenidos/descargas/transparencia/especiales/PAE_Cancer.pdf

El estado del cuidado del cáncer en la infancia es diferente entre los países de bajo y mediano ingreso, como México, donde la incidencia y mortalidad están en incremento. La incidencia nacional incrementó de 133.5 a 150.1 casos por millón en la última década, siguiendo la tendencia de los países de alto ingreso, con una sobrevida global de 67%, menor a la observada en países de alto ingreso donde se espera que más del 80% de los niños con cáncer sean curados. En cuanto a mortalidad la tasa ha permanecido en 5.3 por 100 000 niños por año (Figura 2), cifra que se incrementa en el grupo etario de 15 a 18 años a 8.5 muertes por 100 000.^{5,6}

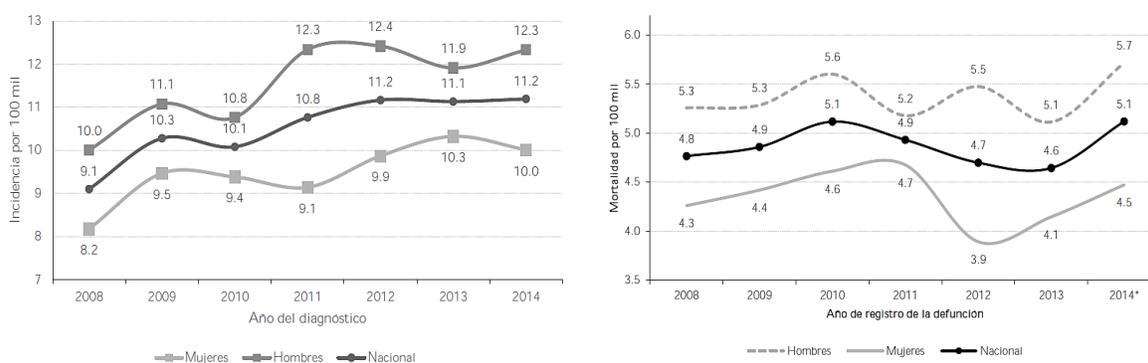


Figura 2. Tasas de incidencia (izquierda) y mortalidad (derecha) por cáncer por 100 mil menores de 18 años, 2008-2014. Tomado de Shalkow, et al. 2016.

1.1.1 Terapia contra el Cáncer

Avances en la caracterización clínica y biológica del cáncer, así como el desarrollo de nuevas terapias con base en el riesgo, y la optimización de los cuidados de soporte han resultado en un incremento de las tasas de curación de los niños con cáncer en las últimas cuatro décadas.⁷ El tratamiento convencional del cáncer incluye la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia; que en conjunto han permitido mejorar la supervivencia de los niños con cáncer, de 20-30% en la década de los 60s, y hasta un 75-80% dependiendo del tipo de cáncer, y como resultado que muchos pacientes gocen de la remisión y la cura.⁸⁻¹⁰

Los fármacos quimioterapéuticos trabajan causando muerte celular de distintas maneras. Los agentes genotóxicos son fármacos que dañan el ADN, interfieren con su replicación, la división celular e inducen la apoptosis celular.¹¹

A diferencia del tratamiento del cáncer en adultos donde la paliación es un objetivo importante, en niños el retrasar la progresión de la enfermedad se considera un éxito modesto, ya que la finalidad de la quimioterapia es curar la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes.^{12, 13}

En la actualidad, el desarrollo de fármacos contra el cáncer para la población pediátrica ha alcanzado un *plateau*, al contar con un número limitado de pacientes para el desarrollo de ensayos clínicos de nuevos fármacos.^{14, 15} Es por esto que la quimioterapia sigue siendo la piedra angular en el tratamiento del cáncer en la infancia.

1.1.2 Reacciones Adversas a la Quimioterapia

Los regímenes de quimioterapia son complejos y los pacientes con cáncer son una población susceptible y con poca tolerancia.¹⁶ Los agentes quimioterapéuticos son fármacos que dañan el ADN, interfieren con la división celular e inducen a la apoptosis.¹¹ Sin embargo, los fármacos quimioterapéuticos también afectan algunas células no cancerosas, hecho que contribuye a su toxicidad y a la aparición de reacciones adversas (RAM).

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, una RAM es “cualquier respuesta a un fármaco, que es nociva, no intencionada y que ocurre a dosis habituales para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento”.¹⁷ En el tratamiento contra el cáncer, la magnitud de las RAMs es colosal y se han hecho sinónimo con el tratamiento. Las RAMs de los agentes antineoplásicos son una extensión de su acción terapéutica, dañando células de división rápida, causando complicaciones mayores, afectan la supervivencia, el desenlace e incrementan las tasas de morbilidad y mortalidad. Entre las RAMs más comunes asociadas a los agentes quimioterapéuticos se encuentran las siguientes: alopecia, náusea, vómito, mielosupresión, toxicidad cardíaca, cistitis hemorrágica, mucositis, desequilibrio electrolítico y trombosis venosa profunda.^{18, 19}

Se ha reportado que el 75% de los niños con cáncer ha presentado por lo menos una RAM, de las cuales el 37% fueron reacciones adversas graves; teniendo un impacto negativo en su calidad de vida e incrementando el costo de los cuidados de la salud. Por

lo que se requieren medidas adecuadas para prevenir y mitigar las reacciones adversas e incrementar la calidad de vida de los pacientes con cáncer.^{19, 20}

1.2 Neutropenia Febril (NF)

Una de las RAM más comunes en niños que reciben tratamiento para el cáncer es la neutropenia inducida por quimioterapia, la cual es un desorden hematológico caracterizado por un conteo anormal de neutrófilos, lo que conlleva a un riesgo mayor de infecciones (Figura 3).^{21, 22}

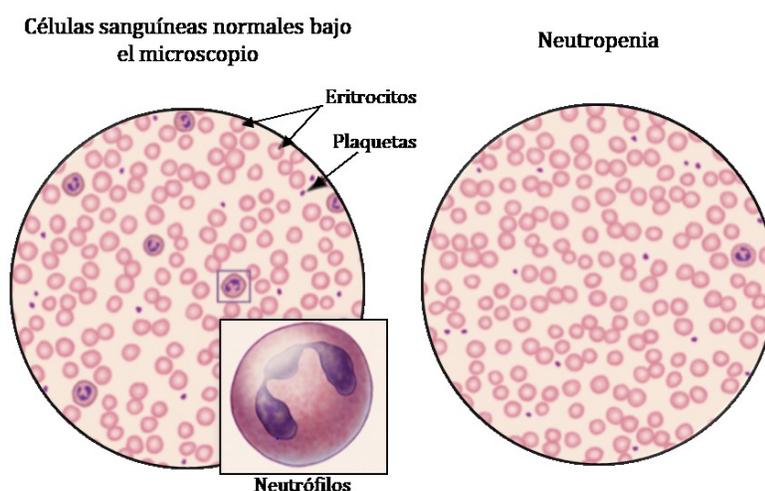


Figura 3. Células sanguíneas normales bajo el microscopio (izquierda) y neutropenia (derecha). Modificada de Patel, 2017.

El 34% de los periodos de neutropenia se asocian a episodios febriles, lo que se conoce como NF.²³ La NF se define como una cuenta absoluta de neutrófilos $<1000 \text{ mm}^3$, que se espera disminuya a $<500 \text{ mm}^3$ en los dos días posteriores, aunada a una temperatura oral o axilar única de $>38.3^\circ\text{C}$ o mediciones continuas $>38^\circ\text{C}$.²⁴

La NF es una RAM potencialmente fatal, que requiere tratamiento médico inmediato, además, resulta en la modificación del esquema de quimioterapia, lo que compromete la eficacia del tratamiento. La NF es una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes que la presentan, con una tasa de mortalidad del 12.5%.²⁵⁻²⁷

En pacientes pediátricos con cáncer, la NF es la primera causa de admisión a los departamento de urgencias, después de la admisión para la administración de quimioterapia.²⁸ El manejo hospitalario involucra el tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro, ya que pocas veces se conoce el foco de la infección.^{23,}

²⁷ En México, se ha reportado que el 13% de las muertes de niños con cáncer se deben a procesos infecciosos, incluyendo los que se presentan con NF.²⁹ Además, cada episodio de NF tiene un costo aproximado de \$ 98,058 pesos mexicanos.³⁰ En nuestro país, la incidencia de NF es de 62% en niños con tumores sólidos tratados con quimioterapia a base de cisplatino.³¹

1.2.1 Profilaxis

En la actualidad las guías internacionales recomiendan la profilaxis primaria con un factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF, por sus siglas en inglés) para los pacientes con un riesgo de presentar NF mayor al 20% (ej. niños que reciban como primera línea de tratamiento dosis altas de quimioterapia).³²

Los factores estimulantes de crecimiento hematopoyético son una clase de citocinas que regulan la proliferación, diferenciación y función de las células hematopoyéticas, al movilizar células progenitoras hacia la sangre periférica. Específicamente, el G-CSF (filgrastim) es un factor que estimula el crecimiento de colonias de neutrófilos, macrófagos y eosinófilos.³³ En 1991, el primer G-CSF para uso humano fue aprobado por la Agencia Federal de Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) bajo la denominación Neupogen® (Amgen Inc.) (Figura 4).³⁴ Sin embargo, el rol del G-CSF en la prevención y minimización de los episodios neutropénicos no es claro, encontrando evidencia contradictoria.²³



Figura 4. Neupogen (Filgrastim). Tomada de <https://www.neupogen.com/about/>.

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez, el filgrastim se administra como profilaxis primaria en una dosis de 5µg/kg cada 24 horas durante los 10 días posteriores a la administración de quimioterapia.

1.3 Cisplatino

A pesar de los avances en el campo de la oncología, los agentes antineoplásicos, y en particular los compuestos platinados siguen siendo la espina dorsal del tratamiento contra el cáncer.³⁵ El cisplatino (*cis*-diaminocloroplatino) es un agente alquilante utilizado ampliamente para el tratamiento de diversos tipos de cáncer (Figura 5), sin embargo, su uso se encuentra limitado por las RAM asociadas como la supresión de la médula ósea, la neuropatía periférica, la ototoxicidad, la anafilaxis, y la nefrotoxicidad.³⁵⁻³⁷

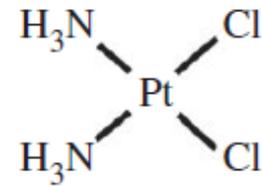


Figura 5. Estructura química del cisplatino. Modificada de Johnstone et al., 2014.

1.3.1 Mecanismo de acción

El mecanismo de acción principal del cisplatino (CDDP) se divide en cuatro fases secuenciales: (i) entrada a la célula, (ii) hidratación/activación, (iii) platinación del ADN, y (iv) procesos celulares que guían a la apoptosis (Figura 6).³⁸

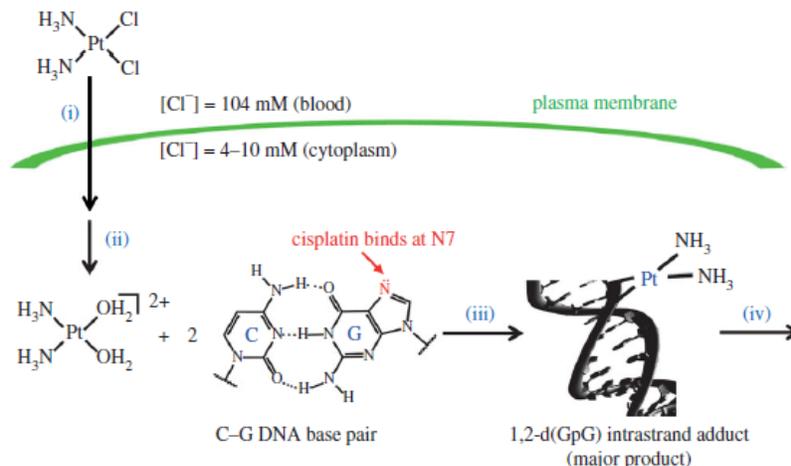


Figura 6. Mecanismo de acción del cisplatino, (i) entrada a la célula, (ii) hidratación/activación, (iii) platinación del ADN, y (iv) procesos celulares que guían a la apoptosis. Tomada de Jhonstone et al., 2014.

Durante la primera etapa, el cisplatino debe atravesar la membrana celular, por transporte pasivo y activo, para interactuar con el ADN nuclear. Una vez dentro de la célula, el cisplatino sufre una sustitución de ligandos, donde los cloruros de la molécula son sustituidos por grupos hidroxilo. Seguido de la hidratación del cisplatino, este rápidamente se enlaza de forma covalente al ADN en su principal sitio nucleofílico: el nitrógeno 7 de la guanina; formando aductos intracadena y entrecruzamientos intercadena (Figura 7).³⁹ Una vez que el ADN sufre daño por cisplatino, la célula arresta el ciclo celular para permitir la reparación del daño. Sin embargo, si el daño no puede ser reparado, las células inician la muerte celular programada, a través de la activación de genes pro apoptóticos (ej. BAX) regulados por la proteína p53, llevando a la liberación del citocromo c desde la mitocondria, la subsecuente activación de la procaspasa9, y la activación de caspasas 3, 6 y 7, las cuales se encargan de degradar los componentes de la célula esenciales para la viabilidad.^{38, 40}

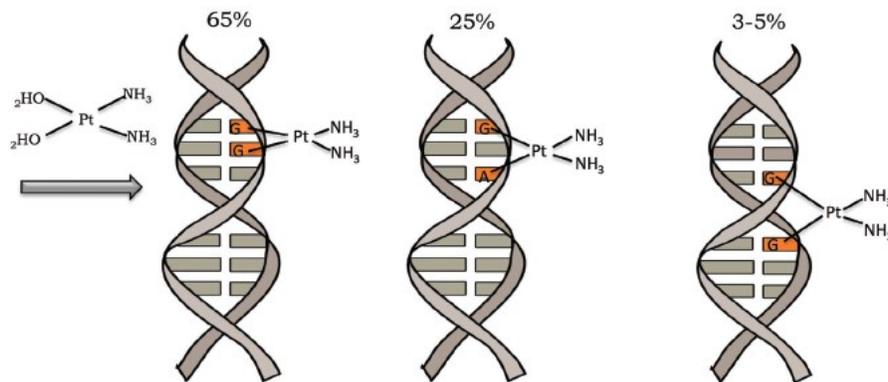


Figura 7 Formación de enlaces covalentes entre el cisplatino y el ADN. Las mayores lesiones son aductos de ADN intracadena y entrecruzamientos intercadena. Los porcentajes representan la frecuencia de cada tipo de daño inducido por cisplatino. Modificada de Rocha et al., 2018.

1.3.2 Nefrotoxicidad

El mecanismo de acción del cisplatino es la raíz de su citotoxicidad no solo en células de replicación rápida como las tumorales, sino también en células quiescentes, como las que conforman los túbulos renales, sitio donde el cisplatino se acumula y alcanza una concentración hasta 5 veces mayor a la concentración sérica, lo que puede resultar en

una pérdida de la estructura y la función renal, conocida como insuficiencia renal aguda (AKI, por sus siglas en inglés).^{41, 42}

La nefrotoxicidad del cisplatino ha sido reconocida desde su introducción hace más de 25 años, manifestándose como: disminución de la tasa de filtración glomerular, desequilibrio electrolítico e insuficiencia renal oligúrica.^{43, 44}

El desequilibrio electrolítico es la manifestación de nefrotoxicidad más común que se presenta después de la administración del cisplatino y se presenta principalmente como hipomagnesemia (prevalencia estimada de 40-100%), debido a la necrosis tubular que conlleva a la pérdida del Mg por la orina.^{44, 45}

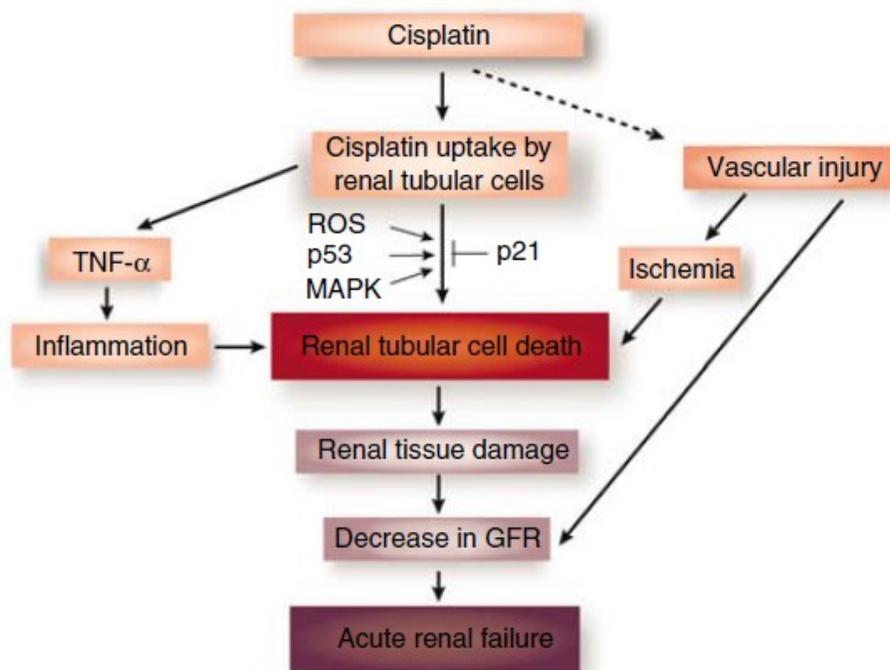


Figura 8. Eventos patofisiológicos de la nefrotoxicidad por cisplatino. El cisplatino entra a las células renales. La exposición al cisplatino activa las vías que conducen a la muerte celular (MAPK, p53, ROS, etc.). Se induce la producción de TNF- α y se dispara la respuesta inflamatoria. A su vez, el cisplatino puede producir daño en la vasculatura renal, produciendo isquemia, disminución en la tasa de filtración glomerular (GFR). Estos eventos en conjunto culminan en la insuficiencia renal aguda. Tomada de Pabla et al., 2008.

La vía de daño a la función renal es la siguiente: 1) acumulación del cisplatino mediado por transportadores; 2) conversión del cisplatino a nefrotoxinas y acumulación en células renales; 3) Daño al ADN; 4) alteraciones en el sistema de transporte celular; 5) disfunción mitocondrial; 6) estrés oxidativo y nitrosativo; 7) respuesta inflamatoria; 8) activación de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK); y 9) activación de vías apoptóticas (Figura 8).^{46, 47}

1.4 Magnesio

El magnesio (Mg) es el cuarto catión más abundante en el organismo, y el segundo catión más abundante intracelular, con una gran cantidad de funciones biológicas, desde el rol estructural al estabilizar las cargas negativas de los fosfatos en los ácidos nucleicos, hasta el control enzimático y la modulación de la proliferación celular y diferenciación.⁴⁸ El Mg se distribuye en tres compartimentos principales: el líquido intracelular, el espacio extracelular, y la fase mineral de los huesos.⁴⁹ El Mg es un elemento esencial para la salud, siendo un cofactor importante para: reacciones enzimáticas que involucran ATP, cinasas, excitabilidad y permeabilidad neuromuscular, regulación de canales iónicos y función mitocondrial, proliferación

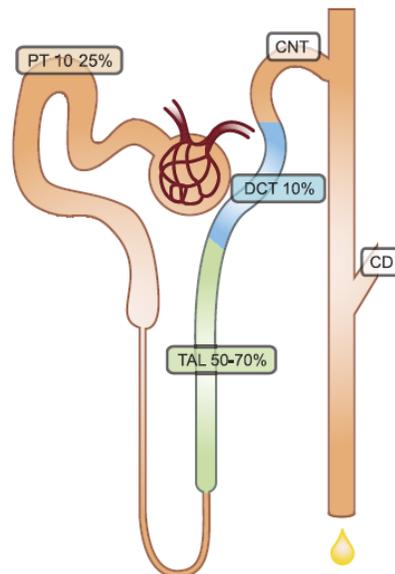


Figura 9. Porcentajes de reabsorción del Magnesio en la nefrona. PT, túbulo proximal; TAL, rama ascendente gruesa del asa de Henle; DCT, túbulo distal contorneado; CNT, túbulo conector y CD, ducto colector. Modificada de Baaij et al., 2015.

celular y apoptosis, señalización neuronal, así como funciones en el sistema inmunológico.⁵⁰

El manejo del Mg se da principalmente por vía renal de la siguiente manera: Aproximadamente el 70-80% del Mg en plasma es filtrado en los glomérulos, y del 50-99% del filtrado es recuperado en las nefronas. En el túbulo proximal se reabsorbe el 10-25% del Mg, de forma pasiva a través de transportadores de cationes orgánicos (OTC2). A diferencia de otros electrolitos cuya reabsorción se realiza en el túbulo proximal, la mayor parte del Mg se reabsorbe en la rama ascendente gruesa del asa de Henle (50-70%), siguiendo una vía paracelular a través de la Claudina 16. En el túbulo distal se reabsorbe el 10% del Mg, lo que determina la concentración final de Mg en la orina (Figura 9).^{50, 51}

La deficiencia de Mg, hipomagnesemia, conduce a una respuesta de estrés sistémica, a través de la activación de vías de señalización neuroendocrinas, y se ha visto implicada en la pato-fisiología de muchas enfermedades.⁵²

1.4.1 Hipomagnesemia inducida por Cisplatino

La depleción del Mg es un efecto conocido del tratamiento con cisplatino, y su deficiencia puede incrementar la nefrotoxicidad del antineoplásico.⁴⁹ La hipomagnesemia se define como una concentración de Mg sérico menor a 1.6 mg/dL, sin embargo, la falta relativa de síntomas han desfavorecido su estudio y tratamiento, es hasta que las concentraciones caen por debajo de 1.2 mg/dL que se observan signos y síntomas clínicos. No obstante, el Mg está involucrado en un sinnúmero de funciones estructurales y fisiológicas, los daños asociados a la hipomagnesemia pueden ocurrir en cualquier órgano, ya sea graves y agudas, o sutiles y crónicas. La suplementación con Mg se ha sugerido para prevenir la hipomagnesemia después de la administración del cisplatino.^{49, 50}

A diferencia de otros electrolitos donde las concentraciones intracelulares y extracelulares obedecen a un gradiente de concentración transmembranal, las concentraciones intra y extracelulares del Mg son comparables.⁵¹ La presencia de

hipomagnesemia en el suero, indica un déficit celular aún mayor. La hipomagnesemia es atribuida a dos causas principales.⁵³

- 1) Pérdida renal: El cisplatino al ser filtrado libremente en el glomérulo, se acumula en los túbulos renales, donde ejerce su citotoxicidad y causa una lesión directa que afecta los mecanismos de reabsorción del Mg en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle y en el túbulo distal.
- 2) Absorción reducida en el tracto gastrointestinal: el cisplatino puede causar vómito, diarrea y anorexia, afectando la cantidad de Mg disponible para absorción, causando la depleción del electrolito en sangre.

Los pacientes que presentan hipomagnesemia sufren síntomas poco específicos como: depresión, cansancio, espasmos musculares y debilidad muscular. Mientras que una depleción severa de Mg conduce a arritmias, tetania, y convulsiones. Además, secundario a la hipomagnesemia, se presentan desequilibrios de potasio y calcio.⁵¹

Varios estudios han demostrado la eficacia de la suplementación con Mg (vía intravenosa u oral) para prevenir la hipomagnesemia y restablecer los niveles de Mg durante y posterior al tratamiento con cisplatino.^{54, 55}

1.4.2 Magnesio y el Sistema Inmunológico

El Mg tiene un papel clave para el desarrollo de la funciones del sistema inmunológico, además de ser considerado un agente antiinflamatorio.⁵¹ Sus funciones incluyen la activación de macrófagos, la adherencia y la actividad bactericida de la explosión oxidativa de los granulocitos, la proliferación de linfocitos, la unión de monocitos a endotoxinas, la síntesis de inmunoglobulinas, la activación de la convertasa C'3, la citólisis dependiente de anticuerpo, la unión IgM linfocito, y la adherencia de células T ayudadoras con células B.^{48, 52}

La regulación homeostática del Mg no se conoce con certeza, pero involucra transportadores, canales e intercambiadores. En modelos animales se ha demostrado que la depleción de transportadores de Mg, disminuye la concentración sérica de Mg, y afecta la captura de este electrolito por las células T y B.⁵⁵ Además, se sabe que en

humanos la deficiencia de Mg está asociada con una mayor mortalidad en paciente ingresados en unidades de cuidados intensivos.⁵⁶ Asimismo, está implicada en el desarrollo del síndrome de shock tóxico por *Staphylococcus aureus*.⁵² Por lo tanto, la hipomagnesemia debe ser identificada y corregida, para reducir los riesgos asociados.

1.5 Ensayos Clínicos Aleatorizados

Un ensayo clínico se define como una investigación que asigna sujetos prospectivamente a una intervención con la finalidad de estudiar la relación causal entre la intervención médica y un desenlace clínico. El objetivo, es evaluar y comparar la eficacia y la seguridad de un tratamiento en humanos. Un ensayo clínico bien diseñado permite expandir el conocimiento, y es el estándar de oro de la medicina basada en evidencia.^{57, 58}

1.5.1 Clasificación de los Ensayos Clínicos

- Fase I: Están diseñados para establecer la seguridad de un fármaco nuevo, y entender su farmacocinética y farmacodinámica. Se realizan con un número pequeño de voluntarios sanos (<20 sujetos).
- Fase II: Se realizan para investigar la relación dosis-respuesta, identificar la dosis óptima, e investigar la seguridad. La población es más grande y de voluntarios enfermos.
- Fase III: Son estudios grandes, que involucran varios participantes y/o centros de investigación, y están diseñados para confirmar la eficacia de la intervención en la población blanco.
- Fase IV: Estudios epidemiológicos para determinar la eficacia y seguridad a largo plazo en una población. Se realizan después del registro ante la autoridad sanitaria.⁵⁹

1.5.2 Diseño de Ensayos Clínicos

La mayoría de los ensayos tienen como objetivo el demostrar que la intervención estudiada es superior al tratamiento estándar o a la no intervención. Los diseños se pueden categorizar en: paralelos, el grupo de intervención y el control siguen el protocolo al que han sido asignados durante el tiempo que dure el ensayo; cruzados, un grupo recibe una intervención durante el primer periodo del ensayo y otra en el segundo periodo, el grupo comparador recibe las mismas intervenciones en orden inverso; histórico, el grupo de intervención es comparado con desenlace de estudios previos.^{59,60}

1.5.3 Selección de la población

Los investigadores deben documentar los criterios específicos de inclusión y exclusión. La selección de estos criterios es importante ya que puede afectar la generalización de los resultados (validez externa). Los investigadores deben considerar el objetivo de la intervención ya que es deseable generalizar los resultados para la población blanco.⁵⁹

La selección del grupo control es crítica, y debe proveer datos acerca de qué pasaría a los participantes de no haber sido tratados o de haber recibido una intervención diferente. Existen tres tipos de controles: históricos (información de estudios previos y literatura), placebo y activos (tratamiento estándar). La selección del tipo de control depende de la pregunta de investigación.^{58,59}

1.5.4 Aleatorización

La aleatorización es una herramienta que permite controlar el sesgo en el desarrollo de un ensayo clínico. Se refiere a la asignación de los participantes a un grupo de intervención, a través del azar. En teoría, la aleatorización produce grupos similares en características importantes que pueden sesgar los hallazgos del estudio (variables confusoras), es decir, permite garantizar que la causalidad observada al final del estudio no se debe a factores diferentes a la intervención.^{59,60}

1.5.5 Cegamiento

El cegamiento es una herramienta poderosa para prevenir y reducir el sesgo. Se refiere a mantener a participantes del estudio, investigadores o asesores inconscientes de la asignación de la intervención, para que el conocimiento no modifique su comportamiento. El cegamiento tiene una particular importancia cuando los desenlaces clínicos son reportados por el paciente (ej. dolor). Los ensayos clínicos pueden ser “simple ciego”, participantes cegados; “doble ciego”, participantes e investigadores cegados; o “triple ciego”, participantes, investigadores y asesores cegados. Los ensayos clínicos sin cegamientos se denominan “abiertos”.⁵⁹

Para cegar a los participantes, se utiliza el placebo, que se define como una tableta, inyección u otra intervención ficticia que se enmascara como una intervención activa. Aunque el placebo no tiene actividad, sí puede demostrar efectos, sobre todo cuando los desenlaces son subjetivos (ej. dolor, depresión, ansiedad, u otro reportado por pacientes).⁵⁹

Al integrar estas definiciones en el diseño experimental, podríamos decir que, por ejemplo: un ensayo clínico aleatorizado, abierto, con grupos en paralelo, se refiere a un ensayo clínico con asignación de sujetos al azar, sin cegamiento, y en la que cada grupo recibe un tipo de intervención durante el seguimiento del ensayo clínico.

1.5.6 Análisis de Resultados

Análisis por Intención a Tratar y por Protocolo

El análisis de datos de los ensayos clínicos es tan importante como su diseño. El principio de “intención a tratar” indica que los resultados de un paciente deben analizarse de acuerdo con el grupo inicial al que fue asignado, a diferencia del análisis “por protocolo” donde solo los pacientes que terminen el seguimiento de acuerdo con el protocolo al que fueron asignados inicialmente se incluyen en el análisis final. La desventaja de un análisis por protocolo es que el excluir pacientes que son sistemáticamente diferentes (ej. enfermedad más avanzada) puede influir el tamaño del efecto.⁵⁸

Análisis de Riesgos: Riesgo Relativo, Reducción Absoluta de Riesgo y Número Necesario a Tratar

El riesgo, se refiere a la probabilidad de ocurrencia de un evento, y puede presentarse en términos relativos o absolutos. De manera estadística, el riesgo es igual a la probabilidad de que el suceso de interés ocurra de entre todos los desenlaces posibles.⁶¹

El riesgo relativo (RR) es la razón del riesgo de evento en el grupo expuesto contra el riesgo de evento en el grupo no expuesto. En un ensayo clínico de prevención, un RR de 1.0 indica que no hay diferencia entre los grupos comparados, un valor mayor a 1.0 indica un incremento en de riesgo en el grupo expuesto contra el no expuesto, mientras que un valor menor a 1.0 indica una disminución de riesgo para el grupo expuesto.⁶²

La reducción absoluta de riesgo (RAR) o diferencia de riesgo relativo (RR), hace referencia a la proporción de pacientes que “se salvan” de un evento adverso como resultado de haber recibido la intervención experimental en lugar del control.⁶¹ Se calcula como la diferencia entre el riesgo absoluto en el grupo expuesto y el riesgo absoluto en el grupo control.⁶³

El número necesario a tratar (NNT) es una medida de efecto absoluto que se interpreta como “el número de pacientes que deben ser tratados para que un paciente reciba el beneficio de la intervención”.⁶⁴ Se calcula como el recíproco de la RAR.⁶³

Un elemento crucial al interpretar un ensayo clínico es saber si el tamaño del efecto observado tras la intervención tiene relevancia clínica. Los investigadores tienden a sobreestimar la eficacia de una intervención cuando los resultados se expresan como riesgos relativos, ya que estos resultados no reflejan entre efectos grandes y efectos pequeños al tomar en consideración el riesgo base.^{61, 64} En clínica, se considera una reducción de riesgo igual o mayor al 10% y un NNT menor de 10, como clínicamente relevantes.⁶⁵

1.6 Antecedentes

En 1992, Martin *et al.*, condujeron un ensayo clínico para determinar los efectos de la suplementación intravenosa y oral con Mg sobre la hipomagnesemia inducida por cisplatino en pacientes con cáncer. En el estudio, incluyeron dos grupos de suplementación: el primero recibió 3 g de sulfato de Mg, vía intravenosa, previo a la infusión de CDDP; mientras que el segundo recibió 2 g de pidolato de Mg cada 8 h., vía oral, en los 21 días posteriores a la administración de CDDP. Los pacientes en ambos brazos de suplementación mostraron niveles séricos de Mg mayores a los del grupo sin suplementación. La prevalencia de hipomagnesemia fue de 33% para la suplementación intravenosa, 44% para la suplementación oral, y 90% para el grupo control.⁶⁶

En el 2008, un ensayo clínico abierto, conducido por Zarif *et al.* demostró que la suplementación oral continua con óxido de Mg después de la administración de CDDP (500 mg MgO por 50 mgm² de CDDP), durante los descansos entre ciclos de quimioterapia redujo la prevalencia de hipomagnesemia en pacientes con tumores sólidos, 10.7% para el grupo con suplementación *versus* 23.1% para el grupo sin suplementación.⁶⁷

Por otra parte, en el 2016, nuestro grupo de investigación reportó que la hipomagnesemia es un factor de riesgo para presentar NF en pacientes pediátricos con tumores sólidos tratados con quimioterapia a base de cisplatino (RR= 8.20 [IC95% 1.81-37.14]).³¹ Esta evidencia permite pensar que la prevención de la hipomagnesemia puede disminuir la incidencia de episodios de NF.

En apoyo a esta hipótesis, Willox *et al.*, demostraron que pacientes con cáncer testicular tratados con cisplatino, que recibieron suplementación con Mg (jarabe de citrato de Mg 10 mmol) tuvieron niveles séricos mayores de Mg y menor daño tubular renal que los pacientes que no recibieron suplementación. Además observaron una tendencia a disminuir los retrasos en el tratamiento debido a una disminución de episodios neutropénicos.⁶⁸

2. Planteamiento del Problema y Justificación

La NF, es un problema mayor de salud pública para los pacientes pediátricos que reciben quimioterapia, ya que incrementa el riesgo de complicaciones, reduce la calidad de vida, e incrementa el costo del tratamiento. Aunado a esto, la NF es el diagnóstico más común en niños con cáncer que ingresan a urgencias y la segunda causa de hospitalización. En México, la incidencia de la NF es del 62% en niños con tumores sólidos tratados con quimioterapia a base de cisplatino. El cisplatino es un fármaco de nefrotoxicidad conocida, que se manifiesta principalmente como desequilibrio electrolítico con pérdida de Mg. Recientemente, se demostró la asociación entre la hipomagnesemia y la aparición de la NF. Lo cual se explica por el papel del Mg como un cofactor importante para diversos procesos de respuesta inmunológica. Ensayos clínicos previos realizados en adultos han demostrado que la suplementación con sales de Mg, entre los ciclos de quimioterapia, aumenta la concentración sérica de Mg y disminuye los episodios de hipomagnesemia. Teniendo en consideración lo anterior, se puede suponer que, si la suplementación oral con Mg entre los ciclos de QBC en niños con tumores sólidos mantiene los niveles séricos de Mg dentro de los parámetros fisiológicos, el electrolito puede ejercer su función inmunológica, y contribuir a la reducción de la aparición de la NF. Por lo tanto, el objetivo del estudio fue determinar la eficacia de la suplementación oral con Mg para reducir la NF en pacientes pediátricos con cáncer tratados con QBC.

3. Hipótesis

La suplementación con Mg disminuirá la NF en pacientes pediátricos con cáncer tratados con quimioterapia a base de cisplatino.

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

- Determinar la eficacia de la suplementación con Mg para reducir la NF en pacientes pediátricos con cáncer tratados con quimioterapia a base de cisplatino

4.2 Objetivos específicos

- Reclutar a los pacientes pediátricos en el ensayo clínico
- Monitorear el ensayo clínico
- Construir y analizar la base de datos

4.3 Objetivos secundarios

- Evaluar la eficacia de la suplementación con Mg para reducir la hipomagnesemia en pacientes pediátricos con cáncer tratados con quimioterapia a base de cisplatino
- Evaluar si la suplementación con Mg retrasa la aparición de la NF en pacientes pediátricos con cáncer tratados con QBC
- Determinar si la suplementación con Mg modifica el tiempo de hospitalización en pacientes pediátricos con NF posterior al tratamiento con quimioterapia a base de cisplatino
- Determinar si la suplementación con Mg reduce la sepsis o choque séptico en pacientes pediátricos con NF posterior al tratamiento con quimioterapia a base de cisplatino

5. Metodología

5.1 Diseño del Estudio

Ensayo clínico aleatorizado, abierto, en grupos en paralelo.

5.2 Localización

Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

5.3 Participantes

Pacientes pediátricos con tumores sólidos que reciben como tratamiento para el cáncer un esquema quimioterapéutico a base de cisplatino (QBC).

5.4 Selección de la población

5.4.1 Criterios de inclusión

- Pacientes pediátricos con tumores sólidos tratados con QBC
- Ambos géneros
- Mayores de 9 años
- Firma del consentimiento informado por parte de los padres o tutores
- Firma del asentimiento informado por parte del paciente

5.4.2 Criterios de no inclusión

- Pacientes cuyos padres o tutores no aceptaron participar en el ensayo
- Pacientes con tubulopatía perdedora de Mg previa al inicio de la quimioterapia a base de cisplatino
- Pacientes con hipomagnesemia previa al inicio de la quimioterapia a base de cisplatino
- Pacientes con falla renal crónica

5.4.3 Criterios de eliminación

- Pacientes cuyos padres o tutores retiraron el consentimiento durante el estudio

5.5 Procedimiento

El estado basal del ensayo se integró al momento que el médico tratante indicó que el paciente sería tratado con QBC. Los pacientes fueron identificados en la Sala de Quimioterapia de Corta Estancia, donde se explicó a los padres o tutores el fundamento y los objetivos del ensayo clínico, y se les invitó a participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado. Posterior a esta firma, se explicaron los objetivos del estudio al paciente y se solicitó la firma del asentimiento informado.

Los pacientes con tumores sólidos que ingresan al HIMFG reciben al menos 4 ciclos de QBC durante su tratamiento. Por lo tanto, la aleatorización fue realizada de manera independiente cada ciclo. Para determinar si en ese ciclo, el paciente recibiría o no la suplementación, la aleatorización se realizó mediante la generación de una tabla de números aleatorios sin repetición.

Los pacientes asignados al grupo con suplementación con Mg recibieron el tratamiento institucional más un frasco con 30 tabletas de Mg. En el caso de los pacientes asignados al grupo sin suplementación, estos solo recibieron el tratamiento institucional.

De acuerdo con las recomendaciones de la Oficina de Suplementos Dietéticos de la FDA, las dosis máximas tolerables de suplementación con Mg son: 65mg, niños de 1-3 años; 110mg, de 4-8 años; y 350mg, de 9-18 años.⁶⁹ En México, se encuentra disponible una presentación de suplemento de Mg, distribuida por la compañía GNC, la cual contiene 250mg de Mg libre, y que por su contenido solo es apta para niños mayores de 9 años. La suplementación oral con Mg consistió en la toma de una tableta diaria de Mg (250 mg de Mg libre, GNC, EUA). La administración comenzó en el día 4 posterior a su egreso del hospital. La suplementación se interrumpió en el momento que el paciente regresó para el siguiente ciclo de quimioterapia o hasta el momento de la aparición de un episodio de NF. Los pacientes asignados al grupo sin suplementación fueron monitoreados de la misma manera, hasta la aparición de la NF o el ingreso para la administración de quimioterapia (Figura 10).

El resultado principal del ensayo clínico es la aparición de un episodio de NF, que se define como una cuenta absoluta de neutrófilos menor a $1000/\text{mm}^3$ con una medición única de temperatura mayor a 38.3°C o una temperatura mayor o igual a 38°C por más de una hora.²³ Para identificar a los pacientes que ingresan por NF se documentan los ingresos al servicio de urgencias, así como a las salas de hospitalización de oncología pediátrica.

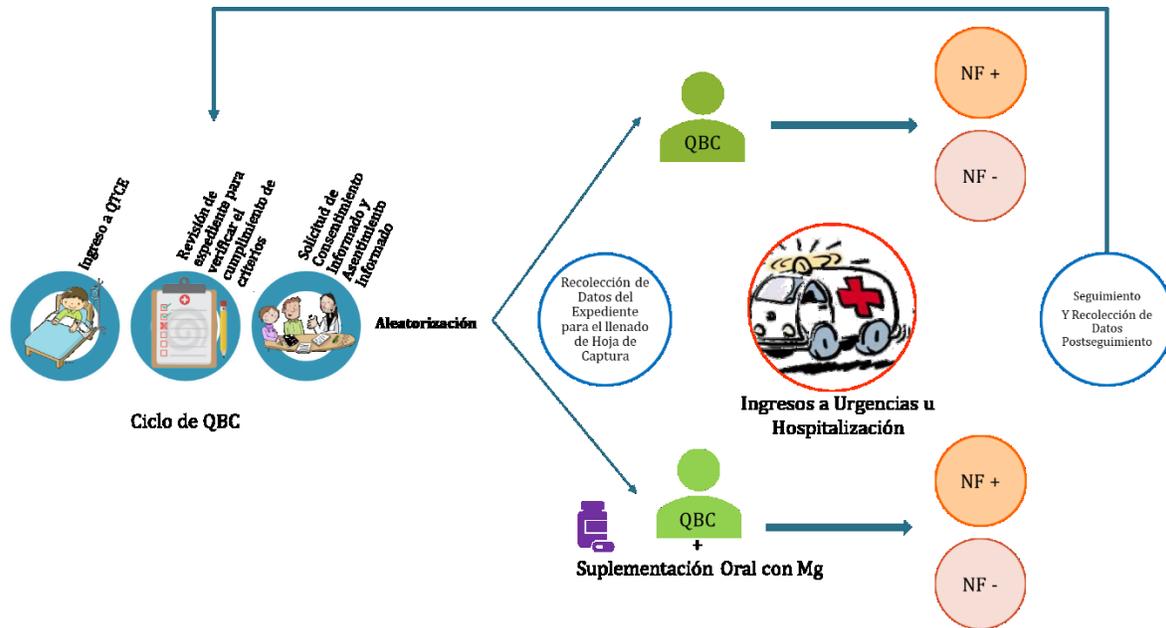


Figura 10. Esquema de conducción del ensayo clínico. Los pacientes ingresan a la sala de quimioterapia para recibir un ciclo de QBC, se revisan los expedientes para verificar el cumplimiento de los criterios de inclusión, se solicita a los padres o tutores el consentimiento informado, y a los pacientes su asentimiento informado. Una vez obtenidos el consentimiento y el asentimiento, se aleatoriza el ciclo de QBC y se asigna al grupo con suplementación oral de Mg o al grupo sin suplementación. Se hace la recolección de datos del expediente. Todos los días se verifican los ingresos a la sala de urgencias u hospitalización para detectar los eventos de NF. Concluye el seguimiento y se recolectan datos post tratamiento. Cuando el paciente regresa a otro ciclo de QBC, se repite el proceso.

Para evaluar si la suplementación con Mg disminuye la hipomagnesemia secundaria a la QBC se cuantificó el Mg antes de iniciar la QBC y volvió a medir al momento de la aparición del episodio de NF o al momento de que el paciente se interne para el siguiente ciclo de quimioterapia. Los pacientes fueron considerados con hipomagnesemia cuando presentaron una concentración sérica de $\text{Mg} \leq 1.6 \text{ mg/dL}$.⁵⁰

5.6 Análisis de Datos

Las variables continuas con distribución libre se presentan como medianas, máximos y mínimos. Las variables categóricas se presentan como frecuencias y porcentajes. Se determinó la normalidad de las variables estudiadas, y se calcularon las diferencias estadísticas en el estado basal con la prueba U de Mann-Whitney para las variables continuas, mientras que las categóricas fueron contrastadas con la prueba de X^2 . Se consideró estadísticamente significativo si $p < 0.05$.

La eficacia de la suplementación con Mg se determinó mediante el cálculo de riesgos relativos con intervalos de confianza al 95% (IC95%). Se consideraron estadísticamente significativos si el valor del IC95% no cruza la unidad. Además, se calculó la reducción absoluta de riesgo, así como el número necesario a tratar.

Se realizó el análisis por protocolo (solo aquellos que terminaron el seguimiento) y por intención a tratar (incluyendo a todos los pacientes). En el caso del análisis por intención a tratar, aquellos pacientes de los cuales se perdió el seguimiento fueron considerados como “el peor desenlace posible” según lo indicado por las guías del ICH.⁷⁰ El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 21 (Chicago, IL, EUA).

5.7 Consideraciones Éticas

El diseño y ejecución de este ensayo clínico se realizó en apego a la Declaración de Helsinki, y sigue las guías E6 (Buenas Prácticas Clínicas), E9 (Principios de Estadística para Ensayos Clínicos) y E11 (Ensayos Clínicos en Poblaciones Pediátricas) del Consejo Internacional de Armonización (ICH, por sus siglas en inglés).

El protocolo fue autorizado por las Comisiones de Investigación, Ética y Bioseguridad del Hospital Infantil de México Federico Gómez; y registrado en *ClinicalTrials.gov* con el número NCT03449693.

6. Resultados

6.1 Población de Estudio

Se revisaron 1175 expedientes de ingreso a la sala de quimioterapia de corta estancia del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo de octubre del 2017 a septiembre del 2018. Estos 1175 expedientes corresponden a 326 pacientes, de los cuales 292 no cumplen criterios de inclusión. Se solicitó el consentimiento informado de 34 padres/tutores, así como el asentimiento informado a los niños que recibirían la QBC, logrando obtener 32 consentimientos y asentimientos informados.

Los 32 pacientes reclutados en el ensayo clínico reciben más de un ciclo de QBC durante su tratamiento del cáncer. Por lo que, en total 69 ciclos de QBC fueron tamizados, y tres fueron excluidos debido a hipomagnesemia previa al inicio de la QBC y un ciclo de QBC no fue identificado. Se realizó la aleatorización de 66 ciclos de QBC, y como resultado se asignaron 34 ciclos de QBC al grupo sin suplementación y 32 ciclos de QBC al grupo de suplementación con Mg.

El seguimiento fue realizado hasta que se documentó el ingreso del paciente, que recibió la QBC, a la sala de urgencias o a las salas de hospitalización. En total, se perdió el seguimiento de 6 ciclos de QBC: 3, por abandono del tratamiento oncológico; 1, por defunción del paciente a causa de progresión de la enfermedad; y en 2 más, la suplementación con Mg se discontinuó debido a reacciones adversas (Figura 11).

6.2 Características Clínicas Basales

Las características clínicas basales que se tomaron en consideración para comparar los grupos fueron: género, diagnóstico, edad, índice de masa corporal (IMC), superficie corporal (SC), ciclos recibidos de QBC, episodios de NF previos, episodios de hipomagnesemia previos, dosis acumulada de cisplatino, dosis acumulada de doxorubicina, neutrófilos totales, y Mg sérico. No se encontró diferencia de medianas entre los grupos, es decir, los grupos son estadísticamente iguales (Tabla 1).

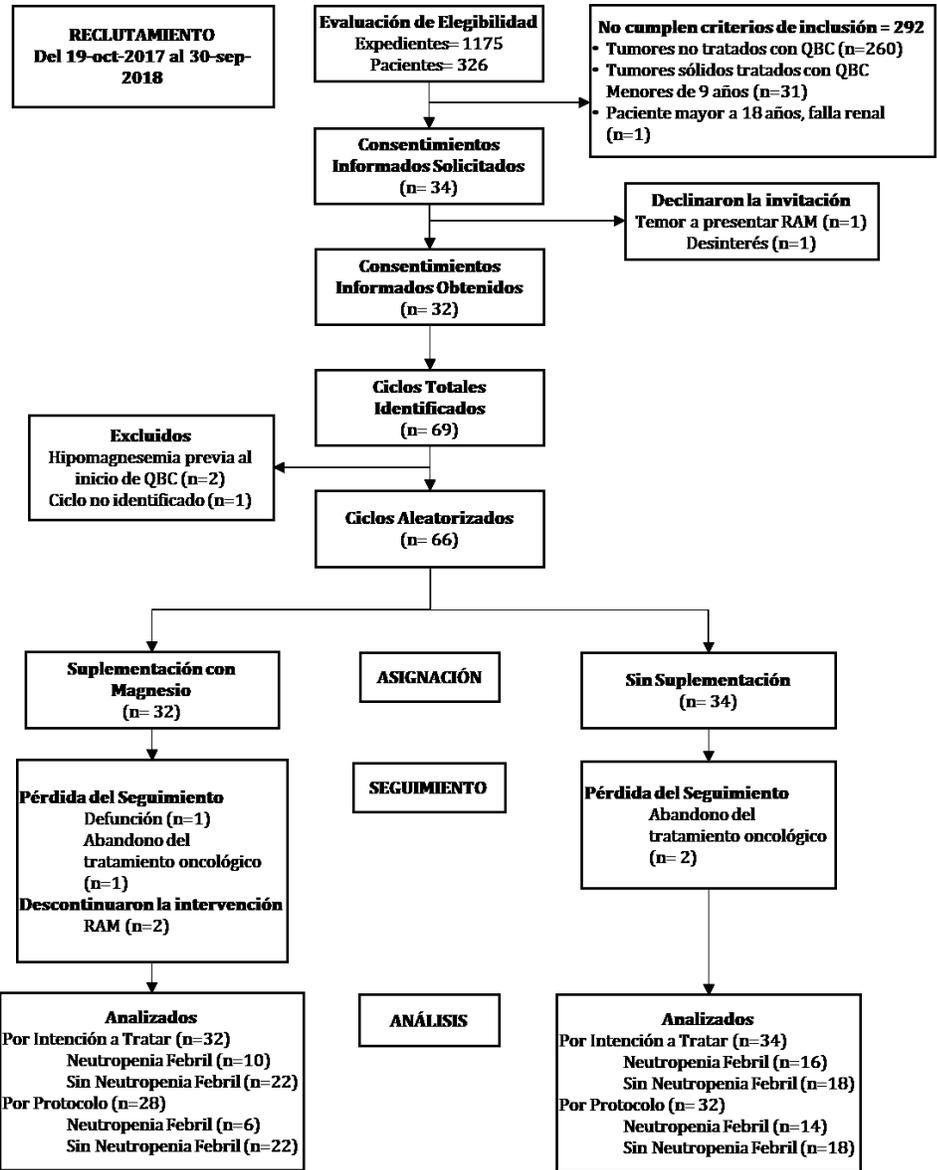


Figura 11. Diagrama de flujo de pacientes, en apego a Declaración CONSORT.

6.3 Eficacia de la Suplementación con Magnesio para Reducir la Neutropenia Febril

Para el análisis por intención a tratar, un total de 26 eventos de NF fueron documentados. No se encontró diferencia significativa en cuanto a la aparición del desenlace principal entre el grupo con Mg (10 eventos, 31.2%) y el grupo sin Mg (16 eventos, 47.1%) (RR, 0.66; IC95%, 0.35-1.24; $p > 0.05$) (Tabla 2). Al realizar el análisis de riesgos absolutos, se determinó una reducción del riesgo de 0.16, con un número necesario a tratar de 6.

Tabla 1. Características basales de la población de estudio (n=66)

	Todos	Con Mg (n=32)	Sin Mg (n=34)	
	n (%)			p*
<i>Género, Femenino</i>	38 (57.6)	16 (51.7)	22 (64.7)	0.23
<i>Diagnóstico</i>				
<i>Osteosarcoma</i>	48 (72.7)	22 (68.7)	26 (76.5)	0.53
<i>Tumor de Células Germinales</i>	14 (21.2)	7 (21.9)	7 (20.6)	
<i>Hepatoblastoma</i>	4 (6.1)	3 (9.4)	1 (2.9)	
	Mediana (mín-máx)			p**
<i>Edad, años</i>	13.1 (9.1-16.2)	13.3 (9.2-16.1)	12.7 (9.1-16.2)	0.80
<i>IMC, unidades</i>	18.6 (13-32)	19.2 (13.0-31)	18.5 (13.0-32.0)	0.63
<i>SC, m²</i>	1.4 (0.9-2.2)	1.4 (0.9-2.1)	1.3 (1.0-2.2)	0.63
<i>Ciclos recibidos, n</i>	2.5 (1-6)	3 (1-5)	2.5 (1-6)	0.80
<i>Neutropenias febriles previas, n</i>	0 (0-6)	0 (0-3.0)	0 (0-6.0)	0.83
<i>Hipomagnesemias previas, n</i>	0 (0-9)	0 (0-4.0)	0 (0-9.0)	0.96
<i>Dosis acumulada de Cisplatino, mg/m²</i>	255 (90-720)	255 (90-600)	255 (90-720)	0.80
<i>Dosis acumulada de Doxorubicina, mg/m²</i>	225 (60-450)	165 (75-450)	225 (60-450)	0.93
<i>Neutrófilos, células/mm³</i>	3455 (800-9010)	3285 (800-9010)	3970 (1560-8560)	0.29
<i>Mg sérico, mg/dL</i>	2 (1.3-2.6)	2.0 (1.5-2.6)	2.0 (1.3-2.4)	0.94

*Mg, Magnesio; *Xi²; **U de Mann-Whitney.*

Al excluir del análisis los ciclos de QBC en los que no se completó el seguimiento (análisis por protocolo), se documentaron 20 episodios de NF. No se encontró diferencia significativa en cuanto a la aparición de la RAM entre el grupo con Mg (6 eventos, 21.4%) y el grupo sin Mg (14 eventos, 43.7%) (RR, 0.49; IC95%, 0.22-1.1; p>0.05) (Tabla 3). Se determinó una reducción absoluta de riesgo de 0.22, con un número necesario a tratar de 4.

Tabla 2. Eficacia de la Suplementación con Magnesio. Análisis por Intención a Tratar (n=66)

	Con Mg (n=32)	Sin Mg (n=34)				
	n (%)		RR [IC95%]	p*	RAR	NNT
Desenlace primario						
<i>NF</i>	10 (31.2)	16 (47.1)	0.66 [0.35-1.24]	0.29	0.16	6
Desenlace secundario						
<i>Hipomagnesemia</i>	6 (18.7)	8 (23.5)	0.80 [0.31-2.04]	0.86	0.05	21

*NF, Neutropenia febril; Mg, Magnesio; RR, Riesgo Relativo; IC95%, Intervalo de Confianza al 95%; RAR, Reducción Absoluta de Riesgo; NNT, Número Necesario a Tratar; *Xi²*

6.4 Eficacia de la Suplementación con Magnesio para Reducir la Hipomagnesemia

Un total de 8 eventos de hipomagnesemia fueron documentados, en el análisis por intención a tratar. No se encontró diferencia significativa en cuanto a la aparición de hipomagnesemia entre el grupo con Mg (6 eventos, 18.7%) y el grupo sin Mg (8 eventos, 23.5%) (RR, 0.80; IC95%, 0.31-2.04; p>0.05) (Tabla 2). Al realizar el análisis de riesgos absolutos, se determinó una reducción del riesgo de 0.16, con un número necesario a tratar de 6.

Tabla 3. Eficacia de la Suplementación con Magnesio. Análisis por Protocolo (n=60)

	Con Mg (n=28)	Sin Mg (n=32)				
	n (%)		RR [IC95%]	p	RAR	NNT
Desenlace primario						
<i>NF</i>	6 (21.4)	14 (43.7)	0.49 [0.22-1.10]	0.12	0.22	4
Desenlaces secundarios						
<i>Hipomagnesemia</i>	2 (7.1)	6 (18.7)	0.38 [0.08-1.74]	0.26**	0.12	9
<i>Sepsis/Choque séptico</i>	1 (3.6)	7 (21.9)	0.16 [0.02-1.25]	0.06**	0.18	5

*NF, Neutropenia febril; Mg, Magnesio; RR, Riesgo Relativo; IC95%, Intervalo de Confianza al 95%; RAR, Reducción Absoluta de Riesgo; NNT, Número Necesario a Tratar; *Xi²; **Prueba exacta de Fisher*

Para realizar el análisis por protocolo, se documentaron 8 episodios de hipomagnesemia. No se encontró diferencia significativa en cuanto a la aparición de la reacción adversa entre el grupo con Mg (2 eventos, 7.1%) y el grupo sin Mg (6 eventos, 18.7%) (RR, 0.38; IC95%, 0.08-1.74; $p > 0.05$) (Tabla 3). Se determinó una reducción absoluta de riesgo de 0.12, con un número necesario a tratar de 9.

6.5 Retraso en la aparición de la Neutropenia Febril

Uno de los objetivos secundarios del ensayo clínico fue determinar si la suplementación con Mg podía retrasar la aparición de la NF. No se demostró diferencia significativa en cuanto al tiempo de aparición de la NF (media estimada: 29.6 días para el grupo con Mg y 24.7 días para el grupo sin Mg; $p > 0.05$). Sin embargo, se observa que en el día 10 del seguimiento, la proporción de pacientes que presentan NF es diferente entre los grupos, 19% para el grupo con Mg y 37% para el grupo sin Mg (Gráfica 12a).

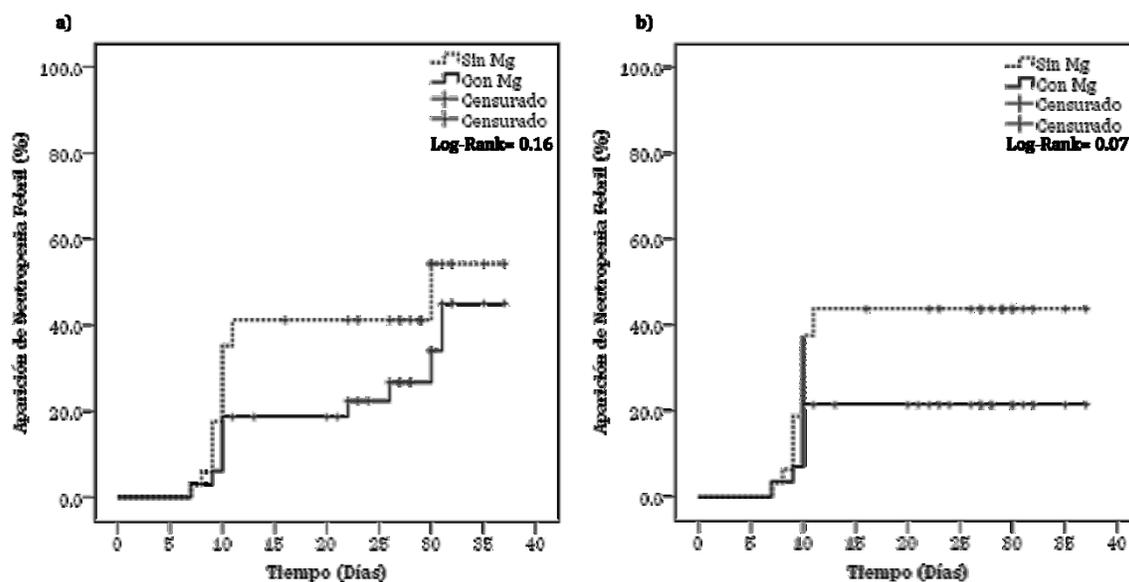


Figura 12. Gráficos de supervivencia: aparición de neutropenia febril. a) Análisis por Intención a Tratar; b) Análisis por Protocolo. Líneas punteadas indican grupo sin Mg, y líneas continuas indican grupo con Mg. Censurado: Ciclos en los que se concluyó el seguimiento y no se presentó la NF.

Al excluir del análisis las pérdidas de seguimiento que son consideradas con el desenlace de NF, tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto al tiempo de aparición de la NF (media estimada: 31.1 días para el grupo con Mg y 24.9 días para el grupo sin Mg; $p > 0.05$). Sin embargo, se observa la misma tendencia al día 10 del

seguimiento, donde la proporción de aparición de la NF es de aproximadamente 21% para el grupo con Mg y 42% para el grupo sin Mg (Gráfica 12b).

6.6 Días de Hospitalización por Neutropenia Febril

Como objetivo secundario se estableció el conocer si la suplementación con Mg tenía un efecto sobre el tiempo de hospitalización de los pacientes por NF. En cuanto a los días de hospitalización, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos con Mg (10.7 días; IC95%, 6.9-16.0) y sin Mg (11.8 días; IC95%, 5.3-18.2) ($p > 0.05$) (Figura 13).

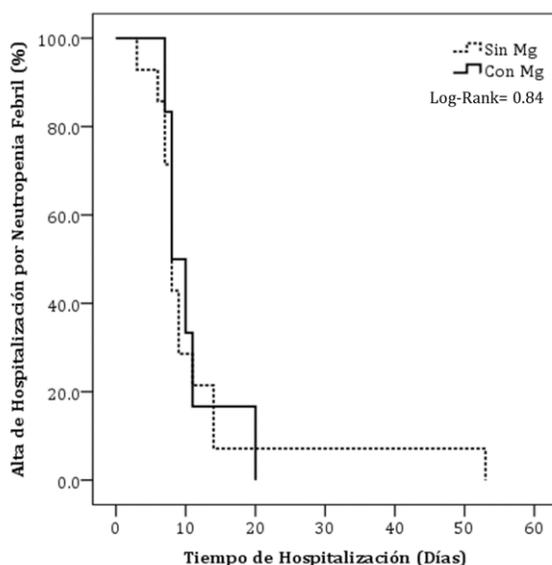


Figura 13. Gráfico de supervivencia: tiempo de hospitalización por neutropenia febril. Línea punteada indica grupo sin Mg, y línea continua indica grupo con Mg.

6.7 Efecto de la Suplementación con Magnesio para Reducir la Sepsis/Choque Séptico

Se documentaron 8 casos de sepsis y/o choque séptico posterior a la administración de QBC. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a este desenlace entre el grupo con Mg (1 evento, 3.1%) y el grupo sin Mg (7 eventos, 20.6%) (RR, 0.12; IC95%, 0.01-1.08; $p > 0.05$). Sin embargo, la reducción absoluta de riesgo fue de 0.18, con un número necesario a tratar de 5 (Tabla 3).

6.8 Análisis por Subgrupos

Se realizaron diferentes análisis por subgrupos para determinar si la suplementación con Mg tiene un efecto de disminución de la NF al considerar las variables de género, diagnóstico, estado nutricional y la cirugía de desarticulación (Tabla 4).

6.8.1 Género

Dentro de los 66 ciclos aleatorizados, en 38 casos los pacientes fueron del género femenino (16 en el grupo con Mg y 22 en el grupo sin Mg) y 28 fueron del género masculino (16 en el grupo con Mg y 12 en el grupo sin Mg). Para ambos géneros, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la aparición de la NF.

6.8.2 Diagnóstico

Dentro de los 66 ciclos aleatorizados, 48 casos fueron pacientes con osteosarcoma (22 en el grupo con Mg y 26 en el grupo sin Mg), 14 casos fueron diagnósticos de tumor de células germinales (testículo y ovario) (7 en ambos brazos experimentales), y 4 casos fueron de hepatoblastoma (3 en el grupo con Mg y 1 en el grupo sin Mg). Para ningún diagnóstico se encontraron diferencias significativas entre los grupos con Mg y sin Mg en cuanto a la aparición de NF.

6.8.3 Estado Nutricional

De acuerdo con el IMC calculado para cada paciente en cada ciclo de QBC, se determinó el estado nutricional al momento de recibir la QBC, categorizando la variable en: desnutrición, normopeso, sobrepeso y obesidad.

Dentro de los 66 ciclos aleatorizados, en 8 casos los pacientes presentaron desnutrición (6 en el grupo con Mg y 2 en el grupo sin Mg), 46 tuvieron normopeso (18 en el grupo con Mg y 28 en el grupo sin Mg), 6 tuvieron sobrepeso (4 en el grupo con Mg y 2 en el grupo sin Mg) y 6 presentaron obesidad (4 en el grupo con Mg y 2 en el grupo sin Mg). El análisis de eficacia no demostró diferencias significativas entre los grupos suplementados y los no suplementados (Tabla 4).

6.8.4 Tipo de Cirugía

Parte del tratamiento del osteosarcoma involucra el control quirúrgico de la enfermedad posterior a 2 ciclos de QBC, una de las estrategias de control quirúrgico es la desarticulación del miembro afectado por la tumoración. Dentro de los 66 ciclos aleatorizados, en 9 casos los pacientes cursaron la QBC posterior a la desarticulación de la extremidad afectada (5 en el grupo con Mg y 4 en el grupo sin Mg). No se encontró diferencia significativa en cuanto a la aparición de NF entre los grupos con Mg y sin Mg (RR, 1.60; IC95%, 0.21-11.92; $p>0.05$). En cuanto a los pacientes que no cursaron con la cirugía de desarticulación previa a la QBC, tampoco se encontraron diferencias entre los grupos con Mg y sin Mg (RR, 0.59; IC95%, 0.30-1.17; $p>0.05$).

Tabla 4. Eficacia de la Suplementación con Magnesio. Análisis por Intención a Tratar

Subgrupo	Categoría (n)	RR [IC95%]	p	RAR	NNT
<i>Género</i>	Hombres (28)	1.00 [0.27-3.66]	1*	0	Infinito
	Mujeres (38)	1.58 [0.77-3.24]	0.32*	0.22	5
<i>Diagnóstico</i>	Osteosarcoma (48)	0.64 [0.31-1.31]	0.33*	0.18	6
	Tumor de Células Germinales (14)	1.00 [0.19-5.24]	0.55**	0	Infinito
	Hepatoblastoma (4)	0.50 [0.11-2.23]	1.00**	0.37	3
<i>Estado nutricional</i>	Desnutrición (8)	2.14 [0.14-32.5]	1.00**	-0.19	-5
	Normopeso (46)	0.84 [0.41-1.69]	0.84*	0.07	13
	Sobrepeso (6)	0.12 [0.01-1.75]	0.07**	0.73	1
	Obesidad (6)	0.50 [0.06-4.47]	1.00**	0.25	4
<i>Tipo de Cirugía</i>	Desarticulación (9)	1.60 [0.21-11.92]	1.00**	-0.15	-7
	Otras (57)	0.59 [0.30-1.17]	0.19*	0.20	5

*Riesgo Relativo; IC95%, Intervalo de Confianza al 95%; RAR, Reducción Absoluta de Riesgo; NNT, Número Necesario a Tratar; * χ^2 ; **Prueba exacta de Fisher*

7. Discusión

Los resultados de este ensayo clínico sugieren que la suplementación con Mg en pacientes pediátricos con tumores sólidos tratados con quimioterapia a base de cisplatino puede ser eficaz para reducir la NF. Es necesario aumentar el tamaño de muestra para aumentar la precisión de las observaciones y reducir el intervalo de

confianza. A pesar de no haber encontrado diferencias estadísticas significativas entre los grupos se encontró que la suplementación con Mg tiene un impacto clínico positivo (RAR, 0.16 y NNT, 6).

En cuanto a la reducción de hipomagnesemia, no se encontraron diferencias estadísticas significativas entre los grupos con Mg y sin Mg (RR, 0.80; IC95% 0.31-2.04; $p > 0.05$). Tampoco se demostró que la suplementación con Mg tuviera un impacto clínico sobre la hipomagnesemia (RAR 0.05 y NNT 21). Esto se puede explicar, debido a que la deficiencia de Mg en suero, indica una mayor deficiencia intracelular, sitio donde el Mg cumple una parte de sus funciones inmunológicas^{48, 53}. Por lo tanto, es posible que las células tomen el Mg para restablecer la concentración intracelular y la recuperación del Mg no pueda ser observada en un análisis sérico.

A pesar de que las guías internacionales para el tratamiento de la hipomagnesemia indican que se debe suplementar con Mg vía oral (óxido o gluconato)⁷¹, en el HIMFG no se realiza esta práctica, a menos que el nivel sérico de Mg se encuentre por debajo de 1.2 mg/dL. Se sugiere evaluar el efecto de la administración de Mg por otra vía que ofrezca una mayor biodisponibilidad.

Otro objetivo fue determinar si la suplementación con Mg podía modificar el tiempo de aparición de la NF. Por lo general, la NF aparece entre los días 7 y 15 posteriores a la administración del CDDP, en lo que se conoce como el nadir de la quimioterapia. No se encontraron diferencias estadísticas significativas en cuanto al tiempo de aparición de la reacción adversa. Sin embargo, se observa una tendencia de reducción en la proporción de aparición de la NF al rededor del día 10 posterior a la QBC entre los grupos con Mg y sin Mg, con una proporción del 19% vs 37%, respectivamente.

Por otra parte, se analizó el tiempo que los pacientes con NF estuvieron hospitalizados debido a esta reacción adversa. No se encontró que la suplementación tuviera un efecto sobre esta variable, con una media de 10.7 días para el grupo con Mg y 11.8 días para el grupo sin Mg. Esto se debe a que la duración del tratamiento con antibiótico en el HIMFG no depende de la remisión de la NF, y se ajusta a calendarios establecidos por el Departamento de Infectología.

Teniendo conocimiento de que la deficiencia de Mg aumenta el riesgo de presentar infecciones bacterianas agudas y el desarrollo de sepsis en pacientes de cuidados intensivos^{71,72}, se determinó el riesgo que tienen los pacientes de presentar esta complicación. Se sugiere que la suplementación con Mg tiene un impacto clínico positivo (RAR 0.12 y NNT 5), a pesar de no haber encontrado diferencias estadísticas significativas entre los grupos.

Por último, se decidió hacer un análisis por subgrupos, para determinar si la suplementación con Mg tiene un efecto sobre la aparición de la NF. Se consideraron las variables de género, diagnóstico, estado nutricional, y tipo de cirugía. En ninguno de los casos se determinó una diferencia estadística entre el grupo con Mg y el grupo sin Mg. Sorprendentemente, se observó que la suplementación con Mg tiene un impacto clínico negativo en los pacientes que presentan desnutrición previa a la QBC (RR, 2.14; IC95%, 0.14-32.5; RAR, -0.19; NNT, -5), y en aquellos que fueron desarticulados a consecuencia del estado de la enfermedad (osteosarcoma) (RR, 1.60; IC95%, 0.19; RAR, 0.20; NNT, -7).

9. Conclusiones

Con el desarrollo de este ensayo clínico aleatorizado, abierto, de grupos en paralelo, no se encontró una diferencia estadística significativa que demostrara la eficacia de la suplementación con Mg para reducir la NF de forma estadística. Sin embargo, se observó un impacto clínico positivo. En cuanto a la hipomagnesemia, no se encontró una diferencia estadística significativa que demostrara la eficacia de la suplementación con Mg para reducirla.

Además, la suplementación con Mg no retrasa la aparición de la NF, ni modifica el tiempo que los pacientes permanecen hospitalizados debido a la NF. Sin embargo, se observó que la suplementación con Mg tiene un impacto clínico positivo en cuanto a la reducción en el riesgo de presentar sepsis o choque séptico.

La suplementación con Mg aún no se puede considerar una medida profiláctica para la neutropenia febril. No obstante, debido a los resultados mostrados, es recomendable continuar con el estudio de su eficacia.

10. Perspectivas

La neutropenia febril es una reacción adversa a la quimioterapia que, a pesar de medidas profilácticas, sigue teniendo una alta incidencia en niños mexicanos con cáncer tratados con quimioterapia a base de cisplatino. Los resultados mostrados en este ensayo clínico sugieren que la suplementación con magnesio pudiera reducir la aparición de la neutropenia febril, sin embargo, es necesario aumentar el tamaño de la muestra para incrementar el poder estadístico, y demostrar diferencias estadísticas significativas, además de un impacto clínico positivo.

12. Referencias

1. Mohar-Betancourt A, Reynoso-Noverón N, Armas-Texta D, et al: Cancer Trends in Mexico: Essential Data for the Creation and Follow-Up of Public Policies. *J Glob Oncol* 3:740–748, 2017.
2. Secretaría de Salud: Cáncer en la Infancia y la Adolescencia 2013-2018 [Internet]. Programa Sect Salud 1–66, 2014. Disponible en: http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/descargas/transparencia/especiales/PAE_Cancer.pdf
3. Shalkow, Jaime. Ketrín, Sofía. Palomares, Gabriela. Esparza M: Comportamiento Epidemiológico del Cáncer en menores de 18 años. México 2008-2014. Comisión Nacional de Protección Social en Salud 235, 2014.
4. Rivera-Luna R, Shalkow-Klincovstein J, VelascoHidalgo L, et al: Descriptive epidemiology in mexican children with cancer under an open national public health insurance program. *BMC Cancer* 14: 790, 2014.
5. Rivera-Luna R, Zapata-Tarres M, Shalkow-Klincovstein J, et al: The burden of childhood cancer in Mexico: Implications for low- and middle-income countries. *Pediatr Blood Cancer* 64:e26366, 2017.
6. Rivera-Luna R, Velasco-Hidalgo L, Zapata-Tarrés M, et al: Current outlook of childhood cancer epidemiology in a middle-income country under a public health insurance program. *Pediatr Hematol Oncol* 34:43-50, 2017.
7. Rodriguez-Galindo C, Friedrich P, Alcasabas P, et al: Toward the cure of all children with cancer through collaborative efforts: Pediatric oncology as a global challenge. *J Clin Oncol* 33:3065–3073, 2015.
8. Mitra ashim k, Agrahari V, Mandal A, et al: Novel delivery approaches for cancer therapeutics. *J Control Release* 219:248–268, 2015.
9. Greaves M: Leukaemia “firsts” in cancer research and treatment. *Nat Rev Cancer* 16:163–172, 2016.

- 10.** Saletta F, Seng MS, Lau LMS: Advances in paediatric cancer treatment. *Transl Pediatr* 3:156–82, 2014.
- 11.** Hurley LH: DNA and its associated processes as targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2:188–200, 2002.
- 12.** Smith MA, Reaman GH: Remaining Challenges in Childhood Cancer and Newer Targeted Therapeutics. *Pediatr Clin North Am* 62:301–312, 2015.
- 13.** Masood I, Kiani MH, Ahmad M, et al: Major contributions towards finding a cure for cancer through chemotherapy: a historical review. *Tumori J* 102:6-17, 2016.
- 14.** Hirsch S, Marshall L V, Carceller Lechon F, et al: Targeted approaches to childhood cancer: progress in drug discovery and development. *Expert Opin Drug Discov* 10:483–495, 2015.
- 15.** Moreno L, Pearson ADJ: Children’s clinical cancer trials: What needs to change to allow children access to new cancer drugs?. *Expert Rev Clin Pharmacol* 8:665–667, 2015.
- 16.** Chopra D, Rehan H, Sharma V, et al: Chemotherapy-induced adverse drug reactions in oncology patients: A prospective observational survey. *Indian J Med Paediatr Oncol* 37:42, 2016.
- 17.** Organización Mundial de la Salud: Formulario Modelo de la OMS 2004 [Internet] 543, 2004. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/4.4.html#Js5422s.4.4>
- 18.** Wahlang JB, Laishram PD, Brahma DK, et al: Adverse drug reactions due to cancer chemotherapy in a tertiary care teaching hospital. *Ther Adv Drug Saf* 8:61–66, 2017.
- 19.** Belachew SA, Erku DA, Mekuria AB, et al: Pattern of chemotherapy-related adverse effects among adult cancer patients treated at Gondar university referral hospital, Ethiopia: A crosssectional study. *Drug Healthc Patient Saf* 8:83–90, 2016.
- 20.** Geenen MM, Cardous-ubbink MC, Kremer LCM, et al: CLINICIAN ’ S CORNER Medical Assessment of Adverse Health Outcomes in Long-term Survivors of Childhood

Cancer. *J Am Med Assoc* 297:2705–2715, 2007.

21. Loeffen EA, te Poele EM, Tissing WJ, et al: Very early discharge versus early discharge versus non-early discharge in children with cancer and febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* , 2016.

22. Krzyzanowska MK, Walker-Dilks C, Morris AM, et al: Approach to evaluation of fever in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 51:35–45, 2016.

23. Barton CD, Waugh LK, Nielsen MJ, et al: Febrile neutropenia in children treated for malignancy. *J Infect* 71:S27–S35, 2015.

24. Oberoi S, Das A, Trehan A, et al: Can complications in febrile neutropenia be predicted? Report from a developing country. *Support Care Cancer* 25:3523–3528, 2017.

25. Aarts MJ, Peters FP, Mandigers CM, et al: Primary granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis during the first two cycles only or throughout all chemotherapy cycles in patients with breast cancer at risk for febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 31:4290–4296, 2013.

26. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al: 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 47:8–32, 2011.

27. Haeusler GM, Sung L, Ammann RA, et al: Management of fever and neutropenia in paediatric cancer patients: Room for improvement? *Curr Opin Infect Dis* 28, 2015.

28. Mueller EL, Sabbatini A, Gebremariam A, et al: Why pediatric patients with cancer visit the emergency department: United States, 2006-2010. *Pediatr Blood Cancer* 62, 2014.

29. Organización Panamericana de la Salud (OPS): Meeting of the Pediatric Cancer Working Group Meeting Report [Internet], 2017. Disponible en;

<http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/34024>.

30. Oncologia.mx: La neutropenia febril: un grave riesgo [Internet]. Disponible en:

<http://oncologia.mx/permalink/3102.html>.

31. Castelan-Martinez OD, Rodriguez-Islas F, Vargas-Neri JLJL, et al: Risk Factors for Febrile Neutropenia in Children With Solid Tumors Treated With Cisplatin-based Chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 38:191–196, 2016.

32. Aarts MJ, Grutters JP, Peters FP, et al: Cost effectiveness of primary pegfilgrastim prophylaxis in patients with breast cancer at risk of febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 31:4283–4289, 2013.

33. Mhaskar R, Clark OAC, Lyman G, et al: Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet], 2014. Disponible en:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003039.pub2/full>

34. Hoggatt J, Pelus LM: New G-CSF agonists for neutropenia therapy. *Expert Opin Investig Drugs* 23:21–35, 2014.

35. Theile D: Under-reported aspects of platinum drug pharmacology. *Molecules* 22:382, 2017.

36. Ozkok A, Edelstein CL: Pathophysiology of cisplatin-induced acute kidney injury. *Biomed Res Int* 2014:1-17, 2014.

37. Basourakos SP, Li L, Aparicio AM, et al: Combination Platinum-based and DNA Damage Response-targeting Cancer Therapy: Evolution and Future Directions. *Curr Med Chem* 24:1586–1606, 2017.

38. Johnstone TC, Suntharalingam K, Lippard SJ: Third row transition metals for the treatment of cancer. *Philos Trans R Soc A* 373:1–12, 2015.

39. Rocha CRR, Silva MM, Quinet A, et al: DNA repair pathways and cisplatin resistance : an intimate relationship. *Clinics* 73:e478s, 2018.

40. Reedijk J, Johnstone TC, Suntharalingam K, et al: The mechanism of action of platinum anti-tumor drugs. *Philos Trans R Soc A* 373:181–192, 1987.
41. Bunel V, Tournay Y, Baudoux T, et al: Early detection of acute cisplatin nephrotoxicity : interest of urinary monitoring of proximal tubular biomarkers. *Clin Kidney J* 10:639–647, 2017.
42. Dasari S, Bernard Tchounwou P: Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol* 740, 2014.
43. Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, et al: Mechanisms of Cisplatin Nephrotoxicity. *Toxins* 2490–2518, 2010.
44. Ghosh J, Bajpai J: Chemotherapy for osteosarcoma: Adverse effects and remedial measures. *Pediatr Hematol Oncol J* 2:41–47, 2017.
45. Manohar S, Leung N: Cisplatin nephrotoxicity: a review of the literature. *J Nephrol* 31:15-25, 2018.
46. Batista-Peres LA, da Cunha-Júnior AD: Acute nephrotoxicity of cisplatin: Molecular mechanisms. *J Bras Nefrol* 35:332–340, 2013.
47. Pabla N, Dong Z: Cisplatin nephrotoxicity: Mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int* 73:994–1007, 2008.
48. Tam M, Gómez S, González-Gross M, et al: Possible roles of magnesium on the immune system. *Eur J Clin Nutr* 57:1193–1197, 2003.
49. Hayati F, Hossainzadeh M, Shayanpour S, et al: Prevention of cisplatin nephrotoxicity. *J Nephro pharmacology* 5:57–60, 2016.
50. Pham PCT, Pham PAT, Pham S V., et al: Hypomagnesemia: A clinical perspective. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 7:219-230, 2014.
51. de Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM: Magnesium in Man: Implications for Health and Disease. *Physiol Rev* 95:1-46, 2015.
52. Velissaris D, Karamouzos V, Pierrakos C, et al: Hypomagnesemia in Critically Ill

Sepsis Patients. *J Clin Med Res* 7:911–918, 2015.

53. Oronsky B, Caroen S, Oronsky A, et al: Electrolyte disorders with platinum-based chemotherapy: mechanisms, manifestations and management. *Cancer Chemother Pharmacol* 80:895–907, 2017.

54. Kidera Y, Kawakami H, Sakiyama T, et al: Risk factors for cisplatin-induced nephrotoxicity and potential of magnesium supplementation for renal protection. *PLoS One* 9:1-10, 2014.

55. Chaigne-Delalande B, Lenardo MJ: Divalent cation signaling in immune cells. *Trends Immunol* 35:332–344, 2014.

56. Deheinzelin D, Negri EM, Tucci MR, et al: Hypomagnesemia in critically ill cancer patients: a prospective study of predictive factors. *Braz J Med Biol Res* 33:1443–8, 2000.

57. Alfonso F, Segovia J, Heras M, et al: Publication of clinical trials in scientific journals: Editorial issues | Publicación de ensayos clínicos en revistas científicas: Consideraciones editoriales. *Rev Esp Cardiol* 59:5–7, 2006.

58. Ellimoottil C, Vijan S, Flanigan RC: A primer on clinical trial design. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 33:116–121, 2015.

59. Evans SR: Fundamentals of clinical trial design [Internet]. *J Exp Stroke Transl Med* 3:19–27, 2010.

60. Lazcano-Ponce E, Salazar-Martinez E, Gutiérrez-Castrelló P, et al: Ensayos clínicos aleatorizados: Variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *Salud Publica Mex* 46:559–584, 2004.

61. Ranganathan P, Pramesh C, Aggarwal R: Common pitfalls in statistical analysis: Absolute risk reduction, relative risk reduction, and number needed to treat. *Perspect Clin Res* 7:51, 2016.

62. Ranganathan P, Aggarwal R, Pramesh C: Common pitfalls in statistical analysis: Odds versus risk. *Perspect Clin Res* 6:222, 2015.

- 63.** Scott I: Interpreting risks and ratios in therapy trials. *Aust Prescr* 31:12–16, 2008.
- 64.** Mendes D, Alves C, Batel-Marques F: Number needed to treat (NNT) in clinical literature: An appraisal. *BMC Med* 15:1–13, 2017.
- 65.** Relevancia VI, Talavera JO, Rivas-ruiz R, et al: VI. Relevancia clínica49:631–635, 2011.
- 66.** Martin M, Diaz-Rubio E, Casado A, et al: Intravenous and oral magnesium supplementations in the prophylaxis of cisplatin-induced hypomagnesemia. Results of a controlled trial. *Am J Clin Oncol* 15:348–351, 1992.
- 67.** Zarif Yeganeh M, Vakili M, Shahriari-Ahmadi A, et al: Effect of Oral Magnesium Oxide Supplementation on Cisplatin- Induced Hypomagnesemia in Cancer Patients: A Randomized Controlled Trial. *Iran J Public Heal* 45:54–62, 2016.
- 68.** Willox JC, McAllister EJ, Sangster G, et al: Effects of magnesium supplementation in testicular cancer patients receiving cis-platin: a randomised trial. *Br J Cancer* 54:19–23, 1986.
- 69.** Office of Dietary Supplements, NIH: Magnesium. Fact Sheet for Health Professionals. Magnesium Fact Sheet Heal Prof , 2018.
- 70.** International Council for Harmonisation: ICH Harmonised Tripartite Guideline, Statistical Principles for Clinical Trials E9 [Internet]. Dispoppable en: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf.
- 71.** Saif MW: Management of Hypomagnesemia in cancer patients receiving chemotherapy. *J Support Oncology* 6:243–248, 2008.
- 72.** Limaye CS, Londhey VA, Nadkar MY, et al: Hypomagnesemia in critically ill medical patients. *J Assoc Physicians India* , 2011.
- 73.** Cojocar IM, Cojocar M, Tanasescu R, et al: Changes of magnesium serum levels in patients with acute ischemic stroke and acute infections. *Rom J Intern Med* 47:169–171, 2009.

13. Apéndices

13.1 Carta de Autorización del Director General del HIMFG

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

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

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

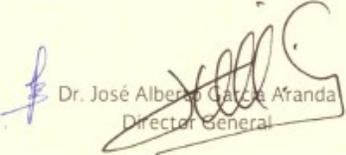
Dr. Miguel Ángel Palomo Colli
Departamento de Hemato-Oncología
Presente

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

APROBADO

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

Atentamente


Dr. José Alberto García Aranda
Director General

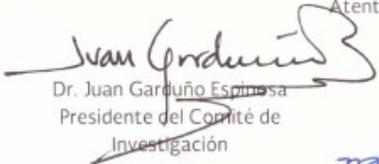
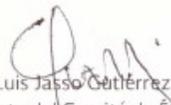
Con copia:
Lic. Martha Reynoso Robles. Jefa del Departamento de Control y Gestión a protocolos de Investigación.

JAGA/JGE/JGO/ash



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

13.2 Carta de Autorización de los Comités de Investigación, Ética y Bioseguridad del HIMFG

 SALUD SECRETARÍA DE SALUD		HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN	
"Año del Centenario de la Promulgación de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos"			
Ciudad de México, a 12 de septiembre del 2017		DI 4000/ 1700 /2017	
<p>Dr. Miguel Ángel Palomo Colli Departamento de Hemato-Oncología Presente</p>			
<p>Informo a usted, que los Comités de Investigación, Ética y Bioseguridad, después de revisar el protocolo HIM 2017-085 "Eficacia de la Suplementación Oral con Magnesio para Reducir la Neutropenia Febril en Pacientes Pediátricos con Cáncer tratados con Quimioterapia a Base de Cisplatino: Ensayo clínico aleatorizado". Al respecto me permito informarle que los Comités han decidido emitir un dictamen favorable al mismo.</p>			
<p>No omito recordarle que la autorización para que este estudio se lleve a cabo será otorgada por la Dirección General de nuestra Institución.</p>			
<p>Como investigador responsable de este protocolo será su obligación asegurarse de que sea llevado a cabo tal y como fue enviado a los Comités antes citados; cualquier modificación al protocolo o a la carta de consentimiento informado requiere ser notificada para ser evaluada por los mismos. Deberá ajustarse a las normas éticas vigentes y deberá enviar cualquier información que le sea solicitada a este Comité sobre su desarrollo. Cabe mencionar que para el registro de su protocolo es importante entregar invariablemente, al Departamento de Control y Gestión a Protocolos de Investigación el Formato PE04 en un plazo no mayor a 10 días naturales a partir de la recepción de este documento.</p>			
 Dr. Juan Garduño Espinosa Presidente del Comité de Investigación		Atentamente  Dr. Luis Jasso Gutiérrez Presidente del Comité de Ética en Investigación	
 Dra. Marcela Salazar García Presidenta del Comité de Bioseguridad			
<p>Con copia: Dr. José Alberto García Aranda. Director General. Lic. Martha Reynoso Robles. Jefa del Departamento de Control y Gestión a protocolos de Investigación. JGE/JGO/ash</p>			
 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD AFILIADO A LA UNAM DR. MÁRQUEZ 162, COL. DOCTORES, DEL. CUAUHTÉMOC, C.P. 06720 MÉXICO D.F. CONMUTADOR: 5228-9917 EXT. 4315 Y 4100 www.himfg.edu.mx			

13.3 Formato de Consentimiento y Asentimiento Informado

Carta de Consentimiento Informado

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

Investigador principal: Miguel Ángel Palomo Collí.

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

Nombre del paciente: _____

1. Propósito del estudio

La fiebre con glóbulos blancos bajos, conocida como neutropenia febril, es una complicación común entre los niños que reciben quimioterapia con un medicamento llamado cisplatino. En un estudio previo que realizamos observamos que los niños con neutropenia febril también presentaban la disminución en la sangre de un elemento llamado magnesio, que es necesario para que nuestro sistema de defensa funcione adecuadamente.

El propósito del estudio es conocer si dar un suplemento de magnesio a los niños que reciben quimioterapia les ayuda a disminuir los episodios de neutropenia febril. Debido a que su hijo/a recibirá quimioterapia con cisplatino para tratar el cáncer se les invita a participar en el estudio. Al igual que su hijo/a, más niños serán invitados a participar en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. No tienen por qué participar en esta investigación si no lo desean. Por favor lea la información que le proporcionamos, y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no participar.

2. Procedimientos

Si ustedes deciden participar, utilizaremos un programa de computadora para saber a qué grupo se asignará su hijo/a. Si es asignado al grupo 1, su niño/a recibirá las

indicaciones y tratamientos que habitualmente reciben por parte de los médicos oncólogos, además se le pedirá a su hijo/a tomar una tableta diaria de óxido de magnesio diaria una vez que haya sido dado de alta después de recibir su quimioterapia. Si es asignado al grupo 2, no será necesario que tome el suplemento de magnesio. A los dos grupos se les pedirá que registren en hoja que les proporcionaremos algunos síntomas.

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

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

3. Posibles riesgos y molestias.

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

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

Ni usted ni su hijo/a recibirá algún beneficio directo por participar en el presente protocolo de investigación. Su participación contribuirá a conocer si la suplementación con magnesio ayuda a disminuir la aparición de neutropenia febril.

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

5. Participación o retiro.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada Hospital Infantil de México,

de acuerdo con los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica. Es decir que, si usted no desea participar en el estudio, su decisión, no afectará su relación con el Hospital y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que actualmente recibe.

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

6. Privacidad y confidencialidad.

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

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

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

Dr. Miguel Ángel Palomo Colli

Hospital Infantil de México Federico Gómez.

cel. 044 55 54 18 87 12.

phalomi@hotmail.com

Dr. Osvaldo Daniel Castelán Martínez

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM.

Teléfono: 044 55 36 68 26 30

castelan@unam.mx

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

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con el Dr. Luis Jasso Gutiérrez responsable del Comité de Ética del Hospital Infantil de México Federico Gómez, al Tel. 52289917, de 9 a 16:00 horas; o si así lo prefiere al correo electrónico: ljasso@himfg.edu.mx.

Declaración de consentimiento informado.

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

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

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

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

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

Nombre del Padre o tutor

Firma del Padre o tutor

Fecha

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

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

Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado

Firma del encargado de obtener el CI

Fecha

Firma de los testigos

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

Nombre y dirección del Testigo 1

Parentesco con participante

Firma del Testigo

Fecha

Nombre y dirección del Testigo 2

Parentesco con participante

Firma del Testigo

Fecha

Asentimiento Informado

Para participar en un estudio de investigación médica.

(Niños de 9 a 17 años)

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

Investigador principal: Miguel Ángel Palomo Collí

Nombre del paciente:

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

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

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

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

Objetivo: ¿Por qué está haciendo esta investigación?

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

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

Debido a que recibirás tratamiento con el medicamento cisplatino.

La participación es voluntaria: ¿Tengo que hacer esto?

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

Procedimientos ¿Qué me va a suceder?

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

Riesgos: ¿Es esto malo o peligroso para mí?

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

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

Beneficios: ¿Hay algo bueno que vaya a ocurrirme?

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

Confidencialidad: ¿Van a saber todos acerca de esto?

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

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

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

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

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

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

PARTE 2: Formulario de Asentimiento

Entiendo que la investigación consiste en conocer si tomar una tableta de magnesio ayuda a prevenir la fiebre y glóbulos blancos bajos en niños que reciben quimioterapia con cisplatino.

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

Acepto participar en la investigación”.

Nombre del niño/a

Fecha: Ciudad de México a ____ de ____ del 201____

13.4 Formato de Hoja de Captura de Datos



HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA



Hoja de captura

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

Fecha _____ Folio

E	M			
---	---	--	--	--

Fecha de nacimiento (dd/mm/aa) _____ Inicio de QBC (dd/mm/aa) _____

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

Diagnóstico _____

Esquema de quimioterapia _____

Número de ciclos de quimioterapia recibidos _____

Ha recibido esquemas previos _____ ¿Cuál? _____

Episodios de neutropenias febriles previos _____ ¿Cuántos? _____

Fechas _____

Tratamiento _____

Hipomagnesemias previas _____ ¿Cuántos? _____

Fechas _____

Tratamiento _____

Diagnóstico de tubulopatía _____ Fecha _____ Electrolitos involucrados _____

Tratamiento _____

Farmacoterapia

Fármaco quimioterapéutico	Dosis	Número de dosis	Dosis acumulada, mg/m ²	Fechas de administración.
Cisplatino				
Antraciclinas				
Ciclofosfamida				
Etoposido				
Ifosfamida				
Vincristina				
Otro				

Fármacos concomitantes

Fármaco concomitante	Fármaco	Dosis	Número de dosis	Fechas de administración.
G-CSF				
Inhibidores de la bomba de protones				
Diurético de asa				
Diurético tiazídico				

Diurético ahorrador de potasio				
Tetraciclinas				
Quinolonas				
Bifosfonatos				
Otro				

Pruebas Bioquímicas

Parámetro	Medición previa a la suplementación	Fecha	Medición posterior al finalizar el seguimiento	Fecha
Leucocitos/mm ³				
Neutrófilos/mm ³				
Plaquetas/mm ³				
Hb (g/dL)				
Hto (%)				
Magnesio (mg/dL)				
Calcio (mg/dL)				
ALT (U/L)				
AST (U/L)				
Fosfatasa alcalina (U/L)				
Creatinina (mg/dL)				
CK-MB (U/L)				
LDH (U/L)				

Neutropenia febril

Fecha de aparición _____ Hospitalización (S/N) _____

Días de hospitalización _____ Fecha de alta _____

Resultados de microbiología _____

Tratamiento _____

Complicaciones _____

Recibió profilaxis para la neutropenia febril _____

Dosis _____

Otras reacciones adversas a la quimioterapia

Reacción adversa	Fecha de aparición y remisión	Evidencia	Tratamiento	Complicaciones
------------------	-------------------------------	-----------	-------------	----------------

Comentarios:

Realizó: _____