

Hipovitaminosis D y marcadores bioquímicos del metabolismo óseo en niños con leucemia

Hypovitaminosis D and biochemical parameters of bone metabolism in children with leukemia

Lourdes Barbosa-Cortés^{1a}, Salvador Atilano-Miguel^{1b}, Víctor Manuel Cortés-Beltrán^{1c}, Sharon Berenice Morales-Montes^{1d}, Jorge Alfonso Martín-Trejo^{2e}, Jorge Maldonado-Hernández^{1f}, Juan Manuel Domínguez-Salgado^{1g}

Resumen

Introducción: la 25 hidroxivitamina D (25(OH)D) desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la salud ósea. El tratamiento del paciente pediátrico con leucemia linfoblástica aguda (LLA), tiene un efecto negativo sobre el metabolismo óseo.

Objetivo: describir la frecuencia de hipovitaminosis D y los cambios en las concentraciones séricas de 25(OH)D, marcadores bioquímicos y hormonales del metabolismo óseo entre el diagnóstico y la remisión.

Material y métodos: estudio de cohorte, longitudinal, prospectivo, en pacientes pediátricos (4-17 años) con diagnóstico de LLA *de novo* de células B y sin tratamiento previo. Se tomó una muestra de sangre periférica para determinar las concentraciones de 25(OH)D, hormona paratiroidea (PTH), fósforo y calcio iónico.

Resultados: se incluyeron 40 pacientes, se presentaron 7 pérdidas durante el seguimiento, por lo que sólo se analizaron 33. El 91% de los niños presentaron hipovitaminosis D. Observamos un incremento de las concentraciones del calcio iónico con respecto a los niveles basales (1.1 mmol/L frente a 1.2 mmol/L, $p = 0.002$). El análisis de los Δ de las concentraciones séricas de PTH y 25(OH)D mostró una relación inversa ($\rho = -0.397$, $p = 0.024$).

Conclusiones: estos hallazgos confirman una alta frecuencia de hipovitaminosis D. Niveles bajos de 25(OH)D pueden comprometer la absorción de calcio y generar un aumento compensatorio de PTH.

Abstract

Introduction: 25(OH)D is key for maintaining bone health. Treatment of pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) has a negative effect on bone metabolism.

Objective: To describe the frequency of hypovitaminosis D, changes in serum 25(OH)D concentrations, and the biochemical and hormonal markers of bone metabolism between diagnosis and referral in children with ALL.

Material and methods: Prospective, longitudinal, cohort study in pediatric patients (4-17 years) with newly diagnosed B-cell ALL, and without treatment. Patients were summoned under fasting conditions, and a peripheral blood sample was taken to determine 25(OH)D, parathyroid hormone (PTH), phosphorus, and ionic calcium concentrations.

Results: Of the 40 patients recruited, 7 were lost to follow-up, so only 33 were analyzed. 91% of the children had hypovitaminosis D. We observed a significant increase in ionic calcium concentrations from baseline levels (1.1 mmol/L vs. 1.2 mmol/L, $p = 0.002$). Analysis of the Δ of serum PTH and 25(OH)D concentrations showed an inverse relationship ($\rho = -0.397$, $p = 0.024$).

Conclusions: These findings confirm a high frequency of hypovitaminosis D. Low 25(OH)D levels may compromise calcium absorption and generate a compensatory increase in PTH.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund", Unidad de Investigación Médica en Nutrición. Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund", Departamento de Hematología Pediátrica. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0003-2448-7434^a, 0009-0008-9484-3477^b, 0009-0007-7318-580X^c, 0009-0007-4648-066X^d, 0000-0002-1323-1575^e, 0000-0002-7592-7025^f, 0000-0003-0240-6461^g

Palabras clave

Deficiencia de Vitamina D
Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras
Niño
Hormona Paratiroidea
Fósforo

Keywords

Vitamin D Deficiency
Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma
Child
Parathyroid Hormone
Phosphorus

Fecha de recibido: 19/09/2024

Fecha de aceptado: 28/10/2024

Comunicación con:

Lourdes Barbosa Cortés

✉ lulubc@gmail.com

☎ 55 5627 6900, extensión 22484

Cómo citar este artículo: Barbosa-Cortés L, Atilano-Miguel S, Cortés-Beltrán VM *et al.* Hipovitaminosis D y marcadores bioquímicos del metabolismo óseo en niños con leucemia. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2025;63 Supl 1:e6482. doi: 10.5281/zenodo.14199833

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) tiene una tasa de supervivencia a 5 años superior al 80%; en consecuencia, los efectos secundarios a corto y largo plazo de la enfermedad y su tratamiento han cobrado importancia.¹ Factores como la citotoxicidad de la quimioterapia,² la exposición a dosis prolongadas de glucocorticoides (GC),^{3,4,5} la malnutrición, la deficiencia de 25 hidroxivitamina D (25(OH)D) y una masa muscular disminuida pueden contribuir al desarrollo de alteraciones óseas,⁶ como densidad mineral ósea baja (DMO) y fracturas.^{6,7,8}

La 25(OH)D desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la salud del esqueleto, especialmente durante la infancia y la adolescencia. En los niños, el déficit de vitamina D se asocia con raquitismo y un pico de masa ósea subóptimo, disminuyendo la absorción de calcio y fósforo, lo que provoca un aumento compensatorio agudo de la hormona paratiroidea (PTH), que origina resorción ósea para liberar calcio. La deficiencia de 25(OH)D persistente genera una resorción ósea excesiva, disminución de la DMO y defectos de mineralización ósea.⁹

En niños con LLA se ha reportado una prevalencia de DMO baja entre el 21 y 24% a los 16 y 24 años después de finalizar la terapia, la cual se ha asociado con numerosas comorbilidades, incluidas fracturas óseas, dolor y marcha anormal.

La presencia de fracturas y la DMO disminuida pueden atribuirse en parte a la deficiencia de 25(OH)D.^{10,11}

Actualmente, la 25(OH)D y la PTH son reconocidas por su papel en el mantenimiento de la homeostasis del calcio-fósforo en la regulación del metabolismo óseo. La 25(OH)D se obtiene principalmente por la exposición a la radiación ultravioleta y, en menor medida, a través de fuentes dietéticas y suplementarias. La PTH, hormona peptídica secretada por las glándulas paratiroides, en respuesta a las bajas concentraciones circulantes de calcio y fósforo, estimula la reabsorción de calcio en el riñón, la resorción de calcio del hueso y aumenta la producción renal de 1,25(OH)2D.¹²

En los pacientes con LLA el principal factor de riesgo para la deficiencia de 25(OH)D es la administración prolongada y dosis altas de glucocorticoides y citotóxicos como el metotrexate (MTX); además de la exposición inadecuada al sol (tiempos prolongados de postración) que puede agravarse aún más por una mala nutrición, hepatotoxicidad y/o nefrotoxicidad asociada al tratamiento. En este contexto, el objetivo del presente trabajo fue describir la frecuencia de hipovitaminosis D y los cambios en las concentraciones séricas de 25(OH)D y marcadores bioquímicos y hormona-

les del metabolismo óseo entre el diagnóstico y la remisión de niños con LLA.

Material y métodos

Población de estudio

Se realizó un estudio de cohorte, longitudinal, prospectivo, en pacientes pediátricos (4-17 años) con diagnóstico de LLA *de novo* de células B (establecido de acuerdo con el aspirado de médula ósea, inmunofenotipificación e inmunohistoquímica), sin distinción de sexo y sin tratamiento previo con quimioterapia (glucocorticoides), enfermedad renal/hepática, o síndrome de Down, provenientes del servicio de Hematología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, de la Ciudad de México, México.

Cálculo del tamaño de muestra

Para determinar el incremento en el porcentaje de pacientes con deficiencia de vitamina D, se utilizó el estudio de Maddheshiya *et al.*,¹³ el cual reporta un incremento en el porcentaje de pacientes con deficiencia/insuficiencia de vitamina D al finalizar la quimioterapia (62% frente a 89.4%, $p < 0.001$), con un $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.20$, y considerando el 20% de pérdidas durante el seguimiento, el tamaño de muestra final calculado fue de 40 pacientes. El tipo de muestreo fue no probabilístico.

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki sobre Investigación Clínica en Seres Humanos, la Ley General de Salud en México y fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética (R-2021-3603-063), de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en la Ciudad de México, México. Los padres o tutores legales y niños mayores de 8 años que aceptaron participar dieron su consentimiento y asentimiento informado por escrito.

Antropometría y composición corporal

Al diagnóstico se realizó la historia clínica del paciente y registro de las mediciones antropométricas. El peso y composición corporal se obtuvieron utilizando un equipo *InBody 230* (InBody USA, Cerritos, CA, EUA) con capacidad de 250 kg y una sensibilidad de 0.1 g, previamente calibrado, con el niño de pie sobre la plataforma, sin calzado, ni objetos metálicos y con la menor ropa posible utilizando una bata desechable. La estatura se midió con un estadímetro de pared

con precisión de 0.1 cm (SECA 222, SECA Corp, Oakland Center, Columbia, MD, EUA.). El paciente fue colocado de pie sobre una superficie plana, sin zapatos y sin accesorios en la cabeza que pudieran interferir con la medición. Se posicionó en el plano horizontal de Frankfurt (línea entre el punto más bajo de la órbita del ojo y el trago), con los brazos colocados libremente al lado del tronco con las palmas de las manos hacía el muslo. Los talones juntos tocando la pared con las puntas separadas en un ángulo de 60°; los glúteos, la espalda y la parte posterior del cráneo en contacto con la pared. Se le solicitó al niño que inhalara profundamente y mantuviera una postura recta sin alterar el equilibrio del peso en ambas piernas. La parte móvil del estadímetro se situó en la parte superior del cráneo, presionando con fuerza suficiente el cabello del sujeto. Se calcularon los percentiles del índice de masa corporal (IMC) para la edad y el sexo, según las curvas normativas de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se consideró obesidad cuando el IMC se ubicó en el percentil ≥ 95 , sobrepeso en los percentiles 85 a 94 y bajo peso en el percentil < 5 . Todas las mediciones fueron realizadas por un nutricionista de acuerdo con las técnicas estándar y se repitieron al final de la remisión.¹⁴

Métodos analíticos

Posterior al consentimiento informado y con ayuno de al menos 8 horas se tomó una muestra de sangre periférica que se colectó en un tubo VACUTAINER™ para la determinación de 25(OH)D, PTH, calcio y fósforo, al momento del diagnóstico y en la remisión. La muestra de sangre se centrifugó a 3500 rpm durante 10 minutos. El suero se separó en alícuotas y se almacenó a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ para la determinación de los diferentes analitos.

Medición de 25(OH)D

El análisis de 25(OH)D se llevó a cabo por el método de cromatografía de líquidos de ultra alta resolución acoplada a un espectrómetro de masas (UPLC-MS-MS), equipo ACQUITY UPLC Clase H con un detector de fotodiodos (PDA) y espectrómetro de masas (ACQUITY QDA) con modo de ionización ESI (ionización por Electrospray).¹⁵ Las concentraciones de 25(OH)D se clasificaron según la Sociedad de Endocrinología de la siguiente manera: deficiencia de vitamina D $< 20\text{ ng/mL}$, insuficiencia de vitamina D como $\geq 20\text{-}29.9\text{ ng/mL}$ y la suficiencia $\geq 30\text{ ng/mL}$.¹⁶

Determinación de PTH

Las concentraciones de PTH fueron analizadas mediante MILLIPLEX® Human Bone Magnetic Bead Panel 96-Well

Plate Assay (Cat No HBNMAG-51K). El procedimiento se llevó a cabo de acuerdo con los protocolos de ensayo proporcionados por el fabricante. Se utilizó para su lectura un equipo Luminex 200 y el *software* Milliplex Analyst para el análisis de los datos.

Determinaciones de calcio iónico y fósforo

Las concentraciones de fósforo (Ref. 1001156) fueron medidas mediante espectrofotometría utilizando el equipo SPINREACT 120 (Santa Coloma, España), técnica analítica que se utiliza para medir la cantidad de luz absorbida o transmitida por la muestra en función de la longitud de onda. Hipofosfatemia se consideró $< 4\text{ mg/dL}$ (1.29 nmol/L), valores normales $4.0\text{-}7.0\text{ mg/dL}$ ($1.29\text{-}2.26\text{ mmol/L}$) e hiperosfatemia $>7.0\text{ mg/dL}$ ($> 2.26\text{ mmol/L}$). El calcio ionizado fue obtenido del expediente clínico. Las técnicas de control de calidad que se emplearon en el laboratorio se realizaron con base en lo establecido para cada una de las mediciones mencionadas anteriormente y en cada corrida se incluyeron controles.

Análisis estadístico

Los datos se presentan como media \pm desviación estándar o como mediana y rangos intercuantiles de acuerdo con su distribución. El tipo de distribución de las variables se determinó mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Para el análisis de los datos se utilizó el programa IBM® SPSS® Versión 21.0 (SPSS Inc., Armonk, Nueva York, EUA). Se obtuvieron frecuencias y porcentajes de las variables categóricas con la prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. Para analizar los cambios en las concentraciones de 25(OH)D, calcio iónico, fósforo y PTH del metabolismo óseo a lo largo del tiempo (diagnóstico y al final de la remisión), se utilizó una prueba *t* de Student para muestras relacionadas o prueba de rangos de Wilcoxon y *U* de Mann-Whitney, de acuerdo con la distribución de los datos. Se realizó la correlación de Spearman para determinar la asociación entre los niveles de 25(OH)D y los niveles de PTH. La precisión de las estimaciones se basó en un intervalo de confianza del 95%.

Resultados

Durante el periodo comprendido de diciembre 2021 a octubre 2023, de los 71 pacientes elegibles con LLA *de novo* de células B, 31 pacientes fueron excluidos (22 no reunieron los criterios de inclusión, 1 paciente fue trasladado a otro centro hospitalario, 2 no fueron considerados por la gravedad del padecimiento al momento del diagnóstico y

en el caso de 6 pacientes el representante legal no autorizó su participación en el estudio). Los 40 pacientes reclutados al momento del diagnóstico concluyeron la ventana esteroidea, sin embargo, durante el seguimiento, 5 de ellos fallecieron por complicaciones propias del tratamiento y 2 más abandonaron el estudio (figura 1).

Características clínicas y demográficas de los pacientes con LLA

Las características clínicas y demográficas de los pacientes con LLA se presentan en el cuadro I. Al momento del diagnóstico, de acuerdo con el valor de la mediana, la edad fue de 9.2 años. Del total de los pacientes analizados, el 39% eran mujeres. El 64% se clasificó dentro del grupo de alto riesgo. De acuerdo con las tablas de la OMS, el 15% de los niños se clasificó con sobrepeso/obesidad y 21% con desnutrición.

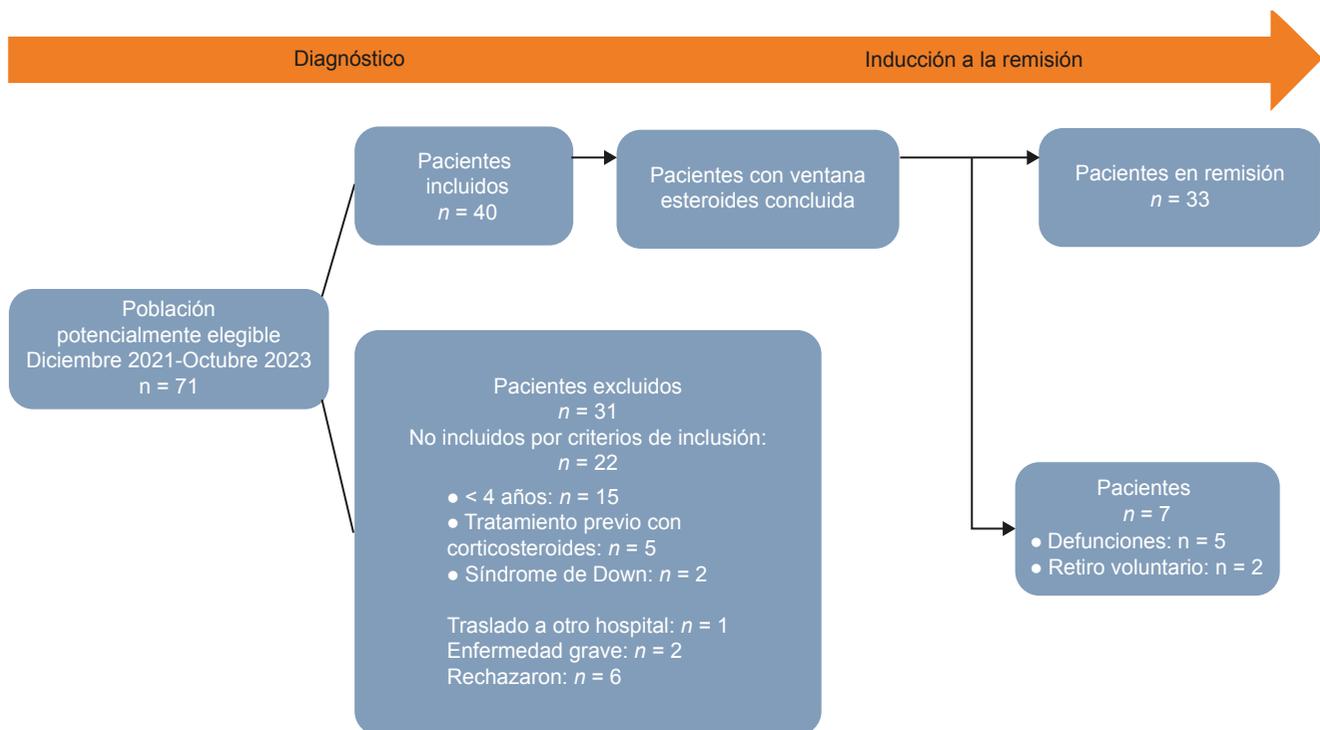
En relación con las concentraciones de 25(OH)D, el 91% de los niños presentó hipovitaminosis, de los cuales 10 (30%) pacientes presentaron insuficiencia y 20 (61%) deficiencia y de estos, seis deficiencia severa (≤ 10 ng/mL); solo 3 (9%) niños de la muestra total analizada presentaron concentraciones adecuadas de vitamina D (≥ 30 ng/mL) al diagnóstico. En cuanto a los indicadores clínicos el 39%, 94%, 73% y 91% de los niños presentó leucopenia, anemia, neutropenia y trombocitopenia, respectivamente.

Cuadro I Características de los pacientes con LLA al diagnóstico

| Variable | Total (n = 33) |
|--|------------------|
| Demográficos | |
| Sexo mujer, n (%) | 13 (39) |
| Edad (años) | 9.2 (6.1-15.0) |
| Antropométricos y composición corporal | |
| Peso (Kg) | 33.4 (20.3-51.7) |
| Talla (m) | 1.4 \pm 0.3 |
| IMC (percentil) | 54.8 (17.0-87.5) |
| Parámetros clínicos | |
| Clasificación | |
| Alto riesgo, n (%) | 21 (64) |
| Riesgo intermedio-habitual, n (%) | 12 (36) |
| Leucocitos (miles/ μ L) | 7.8 (1.8-80.3) |
| Hemoglobina (g/dL) | 9.2 \pm 2.2 |
| Plaquetas (miles/ μ L) | 39.0 (23.0-86.0) |
| Neutrófilos (miles/ μ L) | 0.6 (0.2-1.7) |
| Infiltración, n (%) | 3 (9.1) |
| Vitamina D (ng/mL) | 17.4 (13.5-22.8) |
| Suficiencia, n (%) | |
| Insuficiencia, n (%) | 10 (30) |
| Deficiencia, n (%) | 20 (61) |

Los datos se expresan como media \pm desviación estándar, mediana (percentil 25-75) y número (porcentaje)
 Clasificación de la vitamina D: suficiencia (≥ 30 ng/mL), insuficiencia (≥ 21 -29 ng/mL), deficiencia (< 20 ng/mL)
 IMC: índice de masa corporal

Figura 1 Diagrama de flujo de la captación y seguimiento de los pacientes con LLA entre el diagnóstico y la remisión

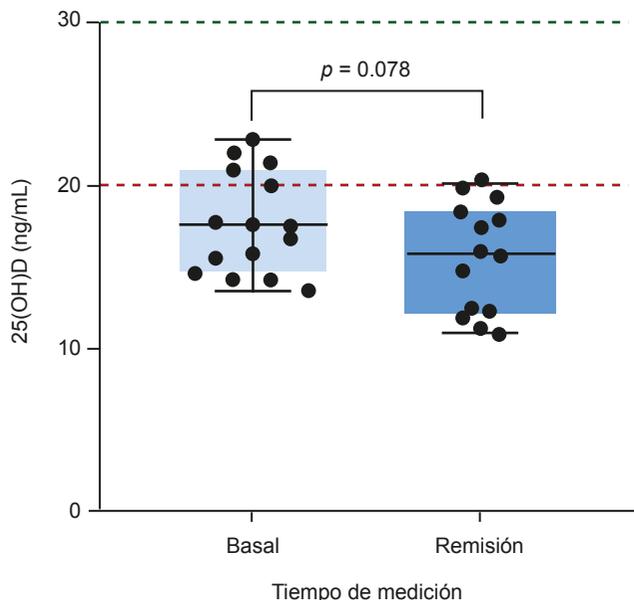


Cambios en las concentraciones de 25(OH)D, marcadores bioquímicos y hormonales del metabolismo óseo

Las figuras 2 y 3 muestran los cambios en las concentraciones de 25(OH)D y de los marcadores bioquímicos y hormonales del metabolismo óseo en la población de estudio. Los niveles séricos de 25(OH)D presentaron una tendencia a disminuir en la remisión en comparación con la medición basal (17.4 ng/mL (13.5-22.8) frente a 15.8 ng/mL (10.8-20.2), $p = 0.078$). En relación con las concentraciones de PTH (23.6 pg/mL (11.8-39.9) frente a 37.3 pg/mL (24.8-47.9), $p = 0.135$) y fósforo (4.7 ± 0.9 frente a 4.8 ± 1.2 mg/dL, $p = 0.753$), no presentaron cambios entre el diagnóstico y la remisión. En contraste, se observó un incremento significativo de las concentraciones del calcio iónico con respecto a los niveles basales (1.1 ± 0.1 mmol/L frente a 1.2 ± 0.07 mmol/L, $p = 0.002$).

El análisis de las concentraciones de los marcadores bioquímicos y hormonales del metabolismo óseo entre el grupo de insuficiencia y deficiencia de 25(OH)D mostró que los pacientes del grupo de deficiencia no presentaron cambios en los niveles de PTH al comparar las dos mediciones (26.0 pg/mL frente a 39.5 pg/mL, $p = 0.904$), mientras que en el grupo de insuficiencia se observó un incremento sig-

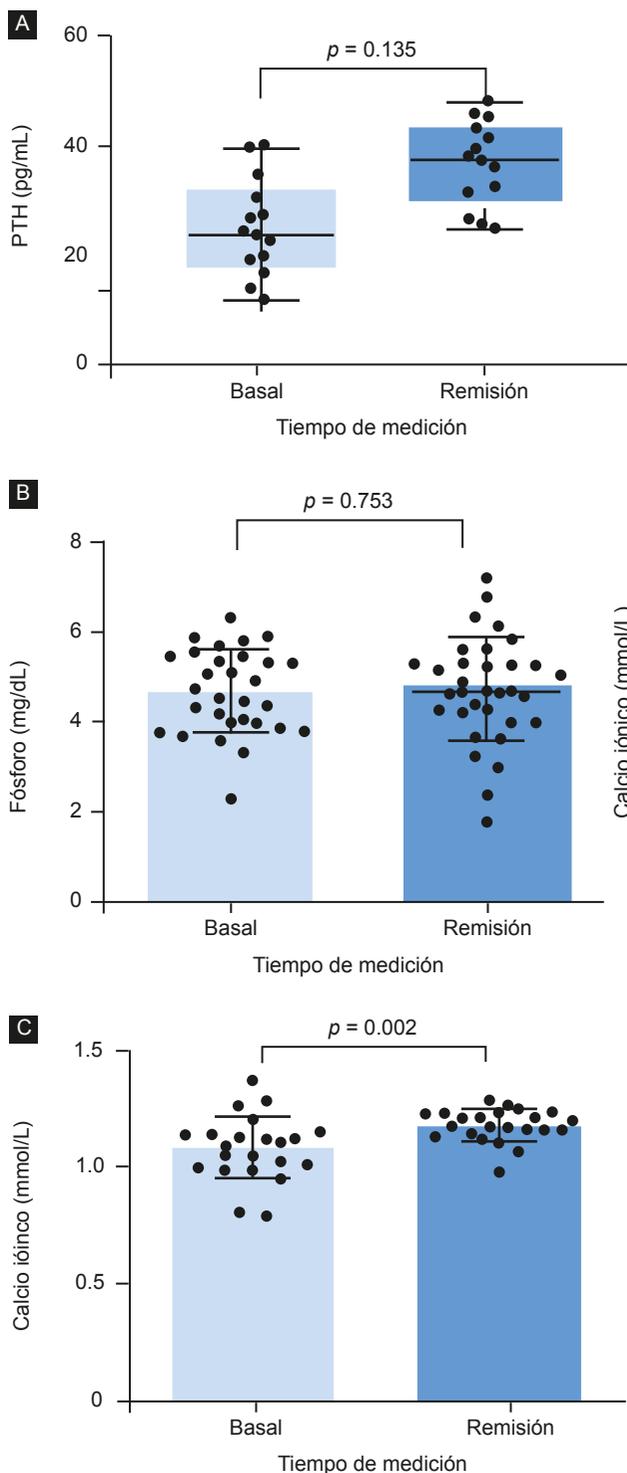
Figura 2 Cambios en las concentraciones de 25(OH)D entre el diagnóstico (basal) y la remisión en pacientes con LLA



La línea verde punteada hace referencia a la suficiencia 25(OH)D (≥ 30 ng/mL) y la línea roja punteada hace referencia a la deficiencia 25(OH)D (< 20 ng/mL)

Análisis estadístico realizado con prueba de rangos con signo de Wilcoxon

Figura 3 Cambios en las concentraciones de PTH, fósforo y calcio iónico entre el diagnóstico (basal) y la remisión en pacientes con LLA



La figura A representa los cambios en PTH; la figura B representa los cambios en el fósforo; la figura C representa los cambios en el calcio iónico. Tamaño de la muestra analizada para calcio iónico ($n = 20$)

Figura A: análisis estadístico realizado con prueba de rangos con signo de Wilcoxon; figura B y C: análisis estadístico realizado con prueba t de Student para dos muestras relacionadas
PTH: hormona paratiroidea

nificativo de las concentraciones de PTH al concluir la remisión (17.6 pg/mL frente a 31.3 pg/mL, $p = 0.037$). En cuanto a las concentraciones de calcio iónico el grupo de insuficiencia presentó una tendencia a incrementar los niveles (1.1 ± 0.1 mmol/L frente a 1.2 ± 0.1 mmol/L, $p = 0.052$) al comparar la remisión con la medición basal; sin embargo, el grupo de deficiencia de 25(OH)D presentó un incremento significativo a la remisión (1.1 ± 0.2 mmol/L frente a 1.2 ± 0.1 mmol/L, $p = 0.025$). Las concentraciones de fósforo no mostraron cambios por estado de nutrición de la vitamina D [grupo de deficiencia de vitamina D (4.9 ± 0.9 mg/dL frente a 4.9 ± 1.0 mg/dL, $p = 0.798$), grupo de insuficiencia de vitamina D (4.4 ± 0.9 mg/dL frente a 4.7 ± 1.4 mg/dL, $p = 0.214$)] (figura 4). El análisis de las concentraciones de 25(OH)D y calcio iónico de acuerdo con el riesgo de recaída (riesgo estándar-intermedio frente a alto riesgo) mostró diferencias entre los grupos al inicio y en la remisión (basal riesgo habitual-intermedio frente a basal riesgo alto, $p = 0.036$; remisión riesgo habitual-intermedio frente a remisión riesgo alto, $p = 0.033$). Al comparar las concentraciones de Ca iónico entre los grupos de riesgo observamos que el grupo de riesgo estándar-intermedio presentó mayores concentraciones de Ca iónico al concluir la remisión comparado con el grupo de alto riesgo ($p = 0.006$). En cuanto las concentraciones de PTH, el grupo de alto riesgo mostró una tendencia a presentar mayores niveles de PTH en la remisión comparado con el grupo de riesgo estándar-intermedio ($p = 0.058$). Las concentraciones de fósforo no presentaron diferencias entre los grupos ($p = 0.118$) (datos no mostrados).

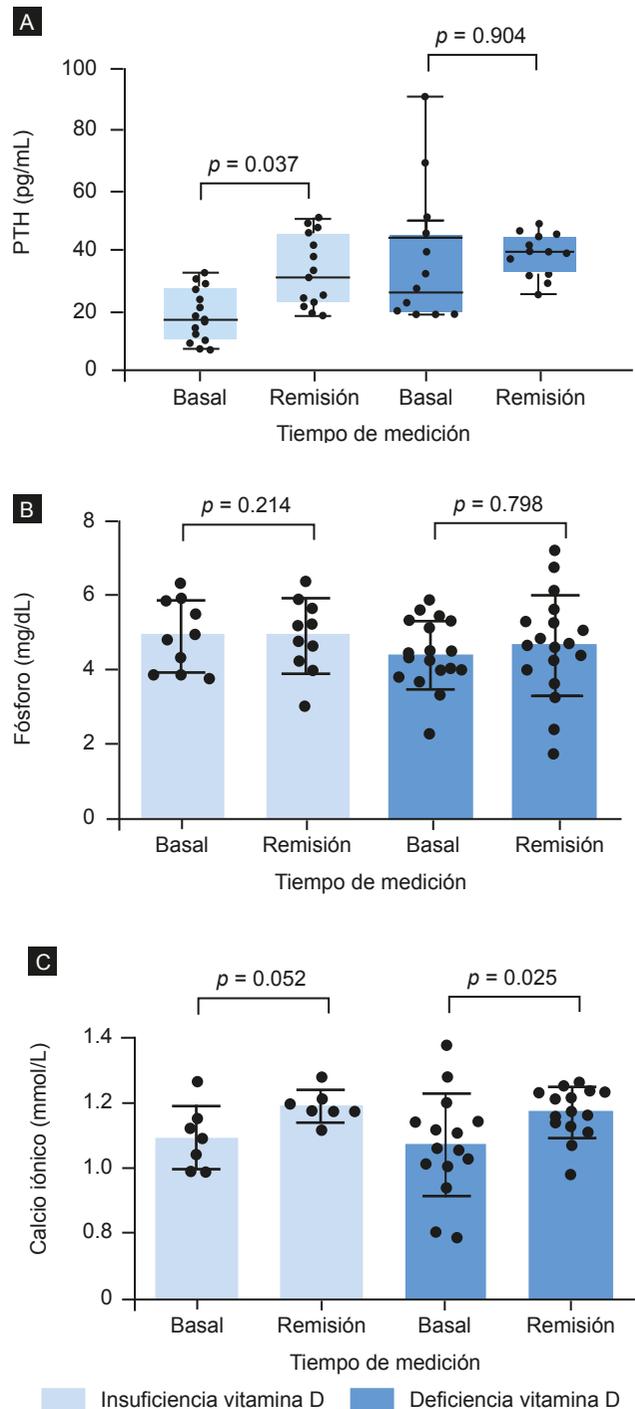
Al realizar el análisis al interior de los grupos, las concentraciones de PTH y fósforo no presentaron cambios durante el seguimiento. Sin embargo, las concentraciones de Ca iónico mostraron un incremento al finalizar la etapa de remisión tanto el grupo de riesgo estándar-intermedio (1.1 ± 0.2 mmol/mL frente a 1.2 ± 0.05 mmol/mL, $p = 0.028$) y alto riesgo (1.1 ± 0.1 mmol/mL frente a 1.2 ± 0.1 mmol/mL, $p = 0.039$) (figura 5).

El análisis de los Δ de las concentraciones séricas de PTH y 25(OH)D mostró una relación inversa ($\rho = -0.397$, $p = 0.024$) (figura 6). Los valores de Δ de 25(OH)D no se relacionaron con los cambios en las concentraciones de fósforo y calcio iónico ($\rho = 0.158$, $p = 0.389$ y $\rho = 0.038$, $p = 0.865$, respectivamente) (datos no mostrados).

Discusión

En este estudio, de acuerdo con los niveles séricos de 25(OH)D, confirmamos una alta frecuencia de hipovitaminosis de vitamina D en el diagnóstico (91%) y en la remisión (94%). Notablemente, este porcentaje de hipovitaminosis fue mayor a lo informado en México por la Encuesta Nacio-

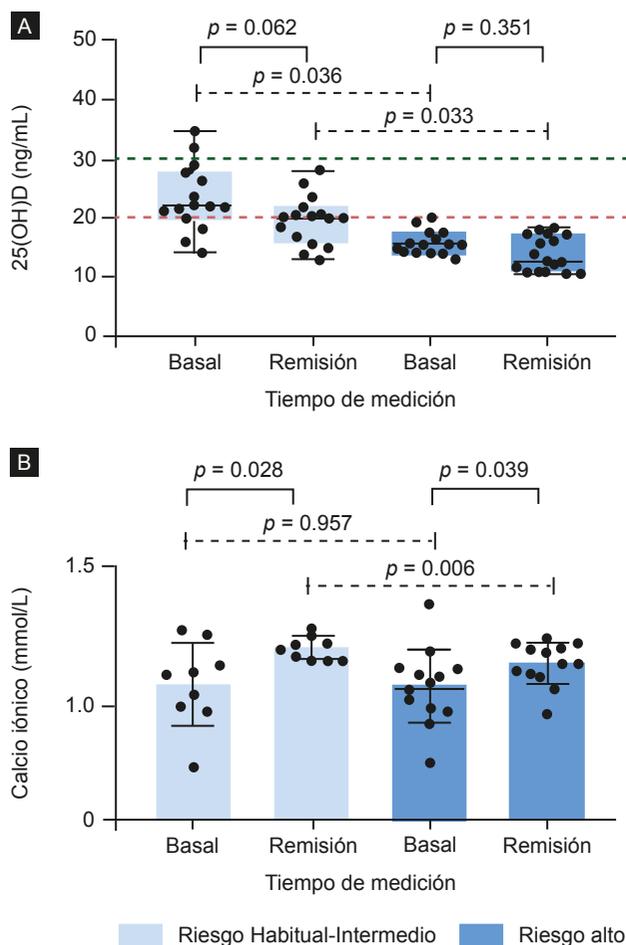
Figura 4 Cambios en las concentraciones séricas de PTH, fósforo y calcio iónico entre el diagnóstico (basal) y el tiempo de remisión en pacientes con LLA por estado de nutrición de vitamina D



La figura A representa los cambios en la PTH; la figura B representa los cambios en el fósforo; la figura C representa los cambios en el Ca iónico. Tamaño de la muestra analizada para calcio iónico ($n = 20$)

Figura A: análisis estadístico realizado con prueba de rangos con signo de Wilcoxon; figuras B y C: análisis estadístico realizado con prueba t de Student para dos muestras relacionadas
PTH: hormona paratiroidea

Figura 5 Cambios en las concentraciones séricas de 25(OH)D y calcio iónico entre el diagnóstico (basal) y el tiempo de remisión en pacientes con LLA por grupos de riesgo de recaída

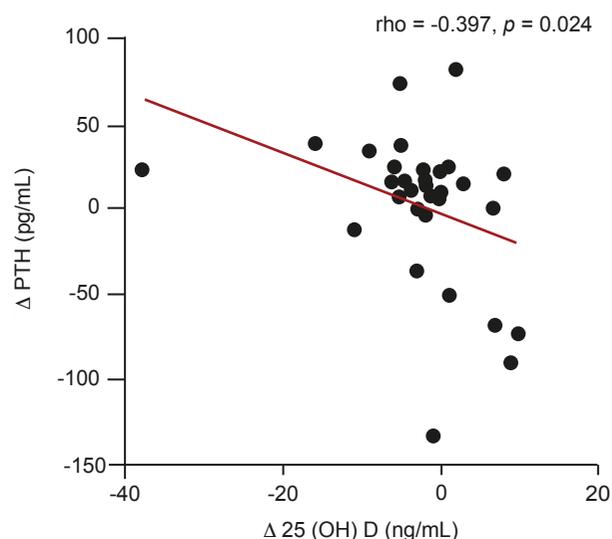


La figura A representa los cambios de 25(OH)D; la figura B representa los cambios en Ca iónico. Tamaño de la muestra analizada para calcio iónico ($n = 20$)

Figura A: análisis estadístico realizado con prueba de rangos con signo de Wilcoxon y U de Mann-Whitney; figura B: análisis estadístico realizado con prueba t de Student para dos muestras relacionadas y muestras independientes
PTH: hormona paratiroidea

nal de Salud y Nutrición 2018 (ENSANUT) en población pediátrica abierta (73 y 75% en preescolares y escolares, respectivamente).¹⁷ Estos resultados son consistentes con los reportados previamente en diferentes estudios en pacientes con LLA durante la fase temprana de tratamiento.^{13,18,19} En contraste, con los estudios que han informado la disminución de los niveles de 25(OH)D durante el tratamiento de niños con LLA, en este estudio solo observamos una tendencia en la reducción de las concentraciones de 25(OH)D entre el diagnóstico y la remisión ($p = 0.078$). Esto puede explicarse por el tamaño de la muestra y la inclusión de pacientes con edades comprendidas entre ≥ 4 y ≤ 18

Figura 6 Asociación entre los Δ de las concentraciones séricas de PTH y vitamina D de los pacientes con LLA



La figura representa la correlación entre los cambios (Δ) de las concentraciones séricas de PTH y vitamina D
PTH: hormona paratiroidea

años en comparación con estudios anteriores que incluyeron pacientes en edad preescolar.¹⁸ Nuestros resultados mostraron una relación inversa entre los valores Δ de las concentraciones de PTH y 25(OH)D ($\rho = -0.397, p = 0.024$). Estos resultados demuestran un efecto de la disminución de las concentraciones séricas de vitamina D en la remisión sobre las concentraciones séricas de PTH, a pesar de que solo observamos una tendencia en la disminución de las concentraciones de 25(OH)D ($p = 0.078$). Esto puede asociarse con morbilidades óseas, como fracturas patológicas, osteonecrosis y anomalías esqueléticas a largo plazo, que posiblemente sean el resultado de la alteración del metabolismo mineral y de la reducción del contenido mineral óseo. La vitamina D es una hormona clave en la regulación del metabolismo del calcio y el fósforo, desempeñando un papel importante en el mantenimiento de la salud ósea, principalmente en la infancia y la adolescencia.²⁰

En los pacientes con LLA se ha reportado una relación entre la deficiencia de vitamina D y la mala respuesta al tratamiento.²⁰ En el análisis de la muestra total, no se observaron modificaciones en las concentraciones de PTH y fósforo, entre la medición basal y remisión. Esto concuerda con reportes previos donde no observaron cambios en estos marcadores del metabolismo óseo.^{21,22,23} Sin embargo, nosotros reportamos un incremento en las concentraciones de Ca iónico entre el diagnóstico y la remisión, probablemente por una mayor resorción del tejido óseo originada por un incremento en la actividad de los osteoclastos.²⁴

Los niveles bajos de 25(OH)D disminuyen la absorción de calcio y fosfato, generando un aumento compensatorio agudo de PTH, favoreciendo la resorción ósea para liberar calcio. La deficiencia de vitamina D persistente induce una resorción ósea excesiva y disminución de la DMO. Sin embargo, hasta ahora sigue existiendo cierta controversia en torno a los niveles séricos óptimos y deficientes de 25(OH)D, debido principalmente a la gran variación de las concentraciones reportadas en los estudios.^{25,26,27} En general, los niveles séricos de 25(OH)D inferiores a 12 ng/mL (30 nmol/L) se asocian a deficiencia severa y niveles entre 12 y 20 ng/mL (30-50 nmol/L) ya se consideran inadecuados para la resistencia ósea en niños.^{11,27}

En los niños con cáncer existen múltiples factores de riesgo relacionados con la enfermedad y el tratamiento para el desarrollo de una DMO baja, como la radiación craneal y los glucocorticoides. Los factores de riesgo no modificables del paciente (edad, raza, sexo y factores relacionados al tratamiento) afectan negativamente las tasas de remisión y curación. La administración de suplementos de vitamina D podría proponerse como una intervención segura y económica en esta población. van Atteveld *et al.*, en una revisión sistemática sobre los efectos de la suplementación de niños con cáncer, reportan hallazgos inconsistentes con respecto a la asociación entre los niveles más bajos de 25(OH)D y las puntuaciones Z de DMO.²⁷

Este trabajo presenta algunas limitaciones. La principal se relaciona con la falta de un grupo control, el tamaño de la muestra y que no se realizó la evaluación de la DMO. En relación con el limitado tamaño de muestra, durante el seguimiento se presentaron siete pérdidas (17.5%), cinco de estos pacientes fallecieron por complicaciones propias del tratamiento (choque séptico, arritmia cardiaca no especificada, hemorragia intracerebral, sepsis y colon neutropénico), mientras que dos pacientes abandonaron el estudio.

Asimismo, presenta fortalezas como el seguimiento de una cohorte de niños desde el momento del diagnóstico hasta la remisión, evaluando sus cambios en las concentraciones de 25(OH)D, PTH, fósforo, además de la cuantificación del calcio iónico, mineral que tiene un papel fundamental en el metabolismo óseo. Por otro lado, los cambios en las concentraciones de 25(OH)D fueron evaluados mediante cromatografía de líquidos de ultra alta resolución acoplada a un espectrómetro de masas, método considerado actualmente como el estándar de oro.

Conclusiones

Estos hallazgos confirman una alta frecuencia de hipovitaminosis D en la fase temprana del tratamiento de los pacientes con LLA. Este problema merece investigación adicional puesto que los niveles bajos de 25(OH)D pueden comprometer la adecuada absorción de calcio y fosfato, generando un aumento compensatorio agudo de PTH, favoreciendo la resorción ósea para liberar calcio.

Es necesario priorizar la vigilancia del estado de nutrición de vitamina D en el paciente pediátrico con LLA desde el momento del diagnóstico y durante el tratamiento, además de implementar estrategias de suplementación que corrijan eficazmente esta deficiencia a fin de disminuir el riesgo de desarrollo de comorbilidades óseas en los sobrevivientes de LLA. Futuras investigaciones deberán centrarse en incluir un tamaño de muestra mayor y realizar estudios de intervención para la prevención de lesiones ósea en esta población.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Cancer Statistics Review, 1975-2014 - SEER Statistics. Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2014/index.htm
2. Mostoufi-Moab S, Ward LM. Skeletal Morbidity in Children and Adolescents during and following Cancer Therapy. *Hormone Research in Paediatrics*. 2019;91(2):137-151. doi: 10.1159/000494809
3. Cummings EA, Ma J, Fernandez C V, et al. Incident vertebral fractures in children with leukemia during the four years following diagnosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015;100(9):3408-17. doi: 10.1210/JC.2015-2176
4. Van Der Sluis IM, Van Den Heuvel-Eibrink MM, Hählen K, et al. Altered bone mineral density and body composition, and increased fracture risk in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Pediatrics*. 2002;141(2):204-10. doi: 10.1053/j.peds.2002.03.011
5. Halton J, Gaboury I, Grant R, et al. Advanced Vertebral Fracture among Newly Diagnosed Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Canadian STeroid-associated Osteoporosis in the Pediatric Population (STOPP) Research Program. *J Bone Miner Res*. 2009;24(7):1326-34. doi: 10.1359/jbmr.090202
6. Ward LM, Ma J, Lang B, et al. Bone Morbidity and Recovery in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of a Six-Year Prospective Cohort Study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2018;33(8):1435-1443. doi: 10.1002/jbmr.3447
7. Winkel ML, Pieters R, Hop WCJ, et al. Bone mineral density at diagnosis determines fracture rate in children with acute lymphoblastic leukemia treated according to the DCOG-ALL9 protocol. *Bone*. 2014; 59:223-8. doi: 10.1016/j.bone.2013.11.017

8. Bloomhardt HM, Sint K, Ross WL, et al. Severity of reduced bone mineral density and risk of fractures in long-term survivors of childhood leukemia and lymphoma undergoing guideline-recommended surveillance for bone health. *Cancer*. 2020;126(1):202-210. doi: 10.1002/cncr.32512
9. Roth DE, Abrams SA, Aloia J, et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low-and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci*. 2018; 1430(1):44-79. doi: 10.1111/nyas.13968
10. Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA, et al. Osteoporosis in young adults: Pathophysiology, diagnosis, and management. *Osteoporosis International*. 2012; 23(12):2735-48. doi: 10.1007/s00198-012-2030-x
11. Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *Hormone Research in Paediatrics*. 2016; 101(2):394-415. doi: 10.1210/jc.2015-2175
12. Leung EKY. Parathyroid hormone. In: *Advances in Clinical Chemistry*. 2021; 101:41-93. doi: 10.1016/bs.acc.2020.06.005
13. Maddheshiya S, Singh SK, Kumar I, et al. Bone Mineral Metabolism during Chemotherapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2021;43(5):172-175. doi: 10.1097/MPH.0000000000001908
14. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85(9):660-7. doi: 10.2471/blt.07.043497
15. van den Ouweland JMW, Beijers AM, Demacker PNM, et al. Measurement of 25-OH-vitamin D in human serum using liquid chromatography tandem-mass spectrometry with comparison to radioimmunoassay and automated immunoassay. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2010;878(15-16):1163-8. doi: 10.1016/j.jchromb.2010.03.035
16. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385
17. Flores M, Rivera M, Valdez A, et al. Vitamin D status in Mexican children 1 to 11 years of age: an update from the Ensanut 2018-19. 2021;63:382-393. doi: 10.21149/12156
18. Naz A. Vitamin D levels in patients of acute leukemia before and after remission-induction therapy. *Pak J Med Sci*. 2012;29(1):10-4. doi: 10.12669/pjms.291.2764
19. Bhattacharya S, Verma N, Kumar A. Prevalence of vitamin D deficiency in childhood acute lymphoblastic leukemia and its association with adverse outcomes during induction phase of treatment. *Nutr Cancer*. 2020;72(8):1321-1325. doi: 10.1080/01635581.2019.1679196
20. Demirsoy U, Sarper N, Aylan Gelen S, et al. The Association of Oral Vitamin D and Calcium Supplementation with Bone Mineral Density in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017;39(4):287-292. doi: 10.1097/MPH.0000000000000797
21. Solmaz I, Ozdemir MA, Unal E, et al. Effect of vitamin K2 and vitamin D3 on bone mineral density in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective cohort study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2021;34(4):441-447. doi: 10.1515/jpem-2020-0637
22. Athanassiadou F, Tragiannidis A, Rousso I, et al. Evaluation of bone metabolism in children with acute lymphoblastic leukemia after induction chemotherapy treatment. *Pediatr Hematol Oncol*. 2005;22(4):285-9. doi: 10.1080/08880010590935176
23. Meleleo D, Picciarelli V. Effect of calcium ions on human calcitonin. Possible implications for bone resorption by osteoclasts. *BioMetals*. 2016;29(1):61-79. doi: 10.1007/s10534-015-9896-y
24. Hintzpeter B, Scheidt-Nave C, Müller MJ, et al. Higher prevalence of vitamin D deficiency is associated with immigrant background among children and adolescents in Germany. *Journal of Nutrition*. 2008;138(8):1482-90. DOI: 10.1093/jn/138.8.1482
25. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D: What Dietetics Practitioners Need to Know. *J Am Diet Assoc*. 2011;111(4):524-7. DOI: 10.1016/j.jada.2011.01.004
26. van Atteveld JE, Pluijm SMF, Ness KK, et al. Prediction of low and very low bone mineral density among adult survivors of childhood cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(25):2217-2225. DOI: 10.1200/JCO.18.01917
27. Kaste SC, Jones-Wallace D, Rose SR, et al. Bone mineral decrements in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: Frequency of occurrence and risk factors for their development. *Leukemia*. 2001;15(5):728-34. DOI: 10.1038/sj.leu.2402078