



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DE EL
ESTADO

*PERFIL DE LÍPIDOS SÉRICOS Y SU UTILIDAD
COMO MARCADORES BIOQUÍMICOS DE REMISIÓN
EN NIÑOS CON LEUCEMIA AGUDA DE NOVO.*

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
QUE PRESENTA:

DR. SERGIO ROMERO TECUA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA
SUBESPECIALIDAD DE:

HEMATOLOGÍA



CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dra. Martha Alvarado Ibarra
Asesor de tesis

Dr. Sergio Romero Tecua
Autor

Dr. Manuel A. López Hernández
Ortiz
Titular Curso Hematología
Investigación

Dra. Marcela González de Cossio
Subdirector de Enseñanza e

Testimonio De Gratitud

A Dios..

Por la oportunidad de vivir para realizarme como estudiante y profesionalista., además por haberme regalado la más grande bendición de tener a mis padres a mi lado.

A todos mis hermanos...

Con especial afecto para Guillermo, por su entusiasmo en describirme un mundo mágico llamado Biología Celular y Molecular., y por su afán de explicarme mecanismos complejos que no logro aún entender tanto como él.

A todos mis Maestros...

*Excelentes Doctores que me formaron, mi reconocimiento y gratitud por siempre.
Mención especial para la Dra. Martha Alvarado Ibarra, por su paciencia y acertadas correcciones que hicieron posible la culminación de mi tesis.*

A mi maestro y entrañable amigo mío...

Dr. Mauricio C. González Avante, quien además de enseñarme aspectos complicados de la Hematología, me enseñó su filosofía sobre la vida, y la noble forma de aplicarla para beneficio de los pacientes.

Dedicatoria.

A mi esposa Silvia

A mi hija Daniela..

Cuyo amor incondicional ha soportado mi ausencia por tanto tiempo.

Por compartir conmigo el anhelo de superación profesional.

Siempre en mi corazón y en mi mente.

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	6
INTRODUCCIÓN	8
OBJETIVO	10
MATERIALES Y MÉTODOS	10
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN	17
CONCLUSIONES	18
BIBLIOGRAFÍA	19

Perfil de lípidos séricos y su utilidad como marcadores bioquímicos de remisión en niños con leucemia aguda de *novo*.

Resumen:

Objetivo: Conocer los cambios en el perfil de lípidos en niños con Leucemia aguda linfoblástica (LAL) y Leucemia aguda no Linfoblástica (LANL) al diagnóstico y su modificación durante el tratamiento de inducción a la remisión.

Pacientes y Métodos: Se incluyeron pacientes menores de 16 años con diagnóstico de LAL y LANL de novo, a los cuales se les realizó perfil de lípidos que incluyó: colesterol total, triglicéridos, colesterol de baja densidad (LDL-C) y colesterol de alta densidad (HDL-C), al diagnóstico (Dx), al día 14 y 28 del esquema de quimioterapia de acuerdo a los protocolos vigentes del Servicio. Con cada determinación de lípidos, se calculó además el índice de masa corporal de acuerdo a la fórmula $\text{peso}/(\text{talla})^2$. Los resultados obtenidos se cotejaron de acuerdo a lo publicado por Sotelo¹⁵, para establecer si estaban dentro de rango eutrófico o en sobrepeso.

Se revisaron las interpretaciones de los aspirados de médula ósea realizados al diagnóstico, al día 14 y al día 28 y los resultados se compararon con los valores reportados de los lípidos.

Resultados: 15 pacientes fueron evaluables. Todos con diagnóstico de LAL. 14 pacientes ingresaron al grupo de Riesgo Alto de LAL-6 y solo 1 paciente ingreso a protocolo de Riesgo habitual.

La media de triglicéridos al diagnóstico fue de 213mg/dl, elevada respecto a valor de referencia, y para el día 28 los triglicéridos se encontraban en 196.5 mg/dl ($p=0.72$)

La media de LDL-C al diagnóstico fue de 96.5mg/dl, elevado respecto a valor de referencia, para el día 28 fue de 78.1 mg/dl, ($p=0.007$) pero sin lograr cifras normales.

La media del colesterol HDL al diagnóstico fue de 20.6mg/dl, cifras bajas respecto a valor de referencia, para el día 14 fue de 26mg/dl, ($p=0.03$). Para el día 28 el colesterol HDL se encontraba en 32.4 mg/dl, ($p=0.006$) , pero sin lograr cifras normales, aunque todos los pacientes que elevaron cifras de HDL, lograron remisión completa de la enfermedad.

En ningún género predominaron de forma estadísticamente significativas, las alteraciones en el perfil de lípidos.

Conclusiones: Todos los pacientes presentaron perfil de lípidos alterados. El valor de colesterol HDL, se encontró más bajo respecto al valor medio de referencia. Pese a que el valor de colesterol HDL no alcanzo valores normales, se observa que todos los pacientes que aumentaron significativamente el valor de HDL, lograron remisión de la enfermedad al día 28.

Palabras Clave: HDL-C, IMC, LEUCEMIA LINFOBLASTICA

Abstract:

Objective: Know the changes in the profile of lipids in children with acute lymphoblastic leukemia (LAL) and acute Leukemia not lymphoblastic (LANL) to the diagnostic and his modification during the treatment of induction to the remission.

Patients and methods: patients younger than 16 year-old included with LAL diagnostic and LANL of novo, to which they were realized profile of lipids that included: Total cholesterol, triglycerides, low density cholesterol (C LDL) and high density cholesterol (C HDL,) to the diagnostic (Dx), at the day 14 and 28 of the scheme of chemotherapy according to the valid protocols for the Service. With each lipid determination, the Body Mass Index was calculated according to the formula $\text{weight}/(\text{height})^2$ To distinguish if patients exhibit either a rank eutrophic or an overweight, the obtained results were collated with data published by Sotelo¹⁵.The interpretations of them aspired of bone marrow made to the diagnostic, at the day 14 and at the day 28 and the results compared one with the reported values of the lipids revised one.

Results: 15 patients were evaluate. In total, 15 patients were evaluated. All of them exhibited LAL diagnostics. 14 of them entered into the High LAL-6 group and one patient entered into the usual Risk Protocol.

The average value of triglycerides to the diagnostic was of 213mg/dl, high regarding to reference value, and for the day 28 the triglycerides were in 196.5 mg/dl ($p=0.72$)

The average value from LDL C to the diagnostic went of 96.5mg/dl, high regarding to reference value, for the day 28 was of 78.1 mg/ dl, ($p=0.007$) but without achieving normal value.

The average of the cholesterol HDL to the diagnostic was of 20.6mg/dl, small value regarding to reference, for the day 14 was of 26mg/dl, ($p=0.03$.) For the day 28 the HDL cholesterol found one in 32.4 mg/ dl, ($p=0.006$.) but without achieving

normal value, though all the patients who raised values of HDL, they achieved complete remission of the illness.

In no type they dominated of way statistically significant, the corruptions in the lipid profile.

Conclusión All of the patients showed an altered Lipids profile. The average value obtained for C-HDL was the lowest value respect to the reference one. all the patients who increased HDL value significantly, a day 28 achieved complete remission of the illness.

Keywords: C-HDL, BMI, acute lymphoblastic leukemia.

Introducción: El metabolismo de lípidos anormal parece estar asociado con la patogénesis del tumor y la interacción tumor-hospedero. Las células neoplásicas malignas metabolizan los lípidos de forma diferente a las células maduras normales. Las células neoplásicas acumulan grandes cantidades de lípidos, algunas veces en vacuolas gruesas.¹ Además los triglicéridos y colesterol de baja densidad (LDL-C) pueden ser fuentes particularmente importantes y fácilmente utilizadas de ácidos grasos y energía para las células tumorales.²

Además se conoce que los lípidos pueden ejercer efectos inmunoregulatorios importantes.³ LDL-C puede inhibir la respuesta de los linfocitos a mitógenos in vitro, y el plasma de pacientes con hiperlipidemia se ha demostrado ser igualmente inmunosupresor.⁴

En otros estudios existe una fuerte evidencia que los lípidos tienen actividad inmunoregulatoria similar al de los monocitos y macrófagos.⁵

Las alteraciones en los lípidos observados en células neoplásicas es solo un fenómeno agregado o si tiene un papel funcional que aumenta el crecimiento tumoral, aun permanece incierto, pero es probable que estas alteraciones sean intrínsecos a la proliferación celular o a la transformación maligna.

Los mecanismos fisiopatológicos implicados en las alteraciones lipídicas séricas al diagnóstico de LLA no han sido determinados. Los valores altos de triglicéridos y LDL-C pueden teóricamente resultar de un incremento en su síntesis, una disminución de su aclaramiento plasmático o una combinación de ambas. Las enzimas Lipoprotein lipasa y Lecitin-colesterol aciltransferasa están implicadas en el metabolismo de quilomicrones, su probable inactivación conduce a una disminución en el aclaramiento de triglicéridos y LDL-C.⁶

Por el contrario, la producción incrementada de triglicéridos y LDL-C pueden ser el efecto de una reacción de fase aguda mediada por citocinas liberadas en un sistema inmune alterado en el contexto de una leucemia aguda.⁷

Las células neoplásicas pueden sintetizar y secretar triglicéridos, en algunos casos estas células son ricas en lípidos intracelulares neutros y pueden liberar grandes cantidades de lípidos al momento de la lisis celular.¹ El colesterol de alta densidad sérico (HDL-C) en valores bajos, que es el hallazgo mas consistente, puede ser el resultado de síntesis hepática alterada debida quizás a infiltración blástica.⁸

Además la actividad disminuida de los receptores de LDL-C es también responsable de la tasa reducida de su catabolismo, que conduce a niveles altos y sostenidos de LDL-C y la inhibición de la producción de HDL-C.⁹

En los estudios encontrados en la bibliografía de los últimos 10 años en niños con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LAL) se encontró que las alteraciones mas persistentes en estos estudios es el valor sérico muy bajo de HDL-C en casi todos los pacientes y un incremento sérico en LDL-C y triglicéridos mas altos del limite normal en la mayoría de los pacientes, medidos cuando ellos no reciben quimioterapia que incluye corticoesteroides y L-asparaginasa que se conoce afectan el metabolismo de los lípidos.^{10, 11}

La normalización de lípidos séricos y lipoproteínas durante la remisión de la enfermedad, confirma la correlación de la alteración en lípidos con la actividad de la enfermedad primaria.^{12, 13}

Estudios previos indican que el colesterol total, triglicéridos, LDL-C y principalmente HDL-C muestran patrones consistentes de anormalidades en sus concentraciones séricas en niños con LLA al diagnostico, y durante la remisión de la enfermedad, regresan a valores normales.¹⁴

Se ha reportado en pacientes adolescentes, clasificados en eutróficos, con sobrepeso u obesidad de acuerdo al índice de masa corporal, que las concentraciones de los diferentes lípidos muestran diferencias para el colesterol y triglicéridos con $P < 0.002$ y $P < 0.0001$ respectivamente, sin cambios para HDL y LDL limítrofe con $P = 0.05$, además las mediciones de colesterol en hombres y mujeres no existen diferencias importantes, esto tanto en eutróficos como en obesos.¹⁵

El objetivo general de este estudio conocer los cambios en el perfil de lípidos en niños con LAL y LANL al diagnóstico y su modificación durante el tratamiento de inducción a la remisión.

Material y métodos: Se realizó un estudio Unicéntrico, prospectivo, observacional, transversal, descriptivo, en el Servicio de Hematología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre". ISSSTE, de agosto del 2005 a agosto del 2006, en pacientes de novo, con dx de LAL y LANL .

Se incluyeron a pacientes menores de 16 años, ambos sexos, que recibieron quimioterapia de inducción a la remisión de acuerdo a los protocolos vigentes del Servicio (LAL-6 y LANOL 8), con carta de consentimiento informado.

Se excluyeron: pacientes que recibieron tratamiento hipolipemiante en el último mes. (Estatina, fibrato, resinas, inhibidores de HGM-Coa), que hayan recibido corticoesteroides en el último mes y a los pacientes con dislipidemias previamente diagnosticadas.

Se eliminaron a los pacientes que fallecieron durante la quimioterapia de inducción a la remisión y a los pacientes que no tuvieron reportes de médula ósea al ingreso, día 14, día 28.

Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión se les realizó perfil de lípidos al diagnóstico (Dx), al día 14 y 28 del esquema de quimioterapia para LAL. El perfil de lípidos incluyó: colesterol total, triglicéridos, LDL-C y HDL-C, mismos que se realizaron en el laboratorio central de este Centro Médico Nacional "20 de Noviembre". Con cada determinación de lípidos se les calculó índice de masa corporal de acuerdo a la fórmula $\text{peso}/(\text{talla})^2$

Los resultados obtenidos se cotejaron de acuerdo a la tabla 1, para conocer si estaban dentro de rango eutrófico o en sobrepeso.

Se revisaron las interpretaciones de los aspirados de médula ósea realizados al diagnóstico, al día 14 y al día 28 del esquema de quimioterapia para LAL, y los aspirados de médula ósea realizados al diagnóstico, los resultados se compararon con los valores reportados de los lípidos.

Protocolo LAL 6

GRUPOS DE RIESGO. Se harán tres grupos:

HABITUAL: Edad de 2 a 10 años

Leucocitos $<10 \times 10^9/L$

Plaquetas $>100 \times 10^9/L$ (si son varones; cualquiera si son mujeres)

ALTO

Edad < 1 año o > 10 años

Leucocitos $> 50 \times 10^9/L$

FAB con $> 25\%$ de blastos tipo L2

Esplenomegalia inferior al nivel del ombligo u otro componente visceral linfomatoso.

Cromosoma Phi u otra traslocación.

INTERMEDIO: Cualquiera que no llene uno u otro de los riesgos anteriores.

MANEJO TERAPEUTICO.

(0): Día -4.

- DEXAMETASONA, $10 \text{ mg/m}^2/\text{día}$, vía endovenosa, en bolo, durante cuatro días.

Tomar médula ósea el día 0.

(1): INDUCCION

Día 0:

- Ara-C. 20, 30, 50 o 70 mg. IT, para edades de < 1 , 2, 2 a 3, > 3 años respectivamente.
- Daunorubicina. 120 mg/m^2 s.c. IV pasar a goteo continuo en el curso de 48 horas, diluida en una cantidad apropiada de solución salina isotónica.

Día 2:

- Ciclofosfamida $1,200 \text{ mg/m}^2$ sc IV, en bolo.
- Vincristina 1.5 mg/m^2 s.c. IV en bolo. Repetir los días 9, 16 y 23

- Prednisona. 60 mg/m² s.c./día VO, hasta el día 23. Luego disminuir progresivamente en el curso de 9 días.

Día 4:

- Asparaginasa. 4,000 u/m² s.c./día IM. Continuar lun-mier-vie hasta concluir la consolidación.

Día 9:

- FEC-G. 5 µg/k /día SC. Continuar hasta que la cifra de neutrófilos sea > 0.5 X10⁹/L, en dos cuentas consecutivas.

Día 8, *Si hay infiltración inicial al SNC:*

- Metotrexate. 6, 8, 10, 12 mg IT para edades de < 1,1 a 2,2 a 3, > 3, respectivamente y Dexametasona, 5 mg. Repetir los días 15 y 22 y agregar radioterapia, 12 Gy espinal, durante el primer ciclo de mantenimiento.

Día 15 *Si no hay infiltración inicial al SNC:*

- Metotrexate y Dexametasona, en las mismas dosis que el día 8, solo los días 15 y 22.

REMISION. Ausencia de datos clínicos y hemáticos atribuibles a la enfermedad, sin evidencia de infiltración a otros órganos y 5% o menos de blastos en la médula ósea, con hematopoyesis normal.

Tabla 1.

Medición (mg/dl)	Eutróficos (media)	Sobrepeso (media)
Colesterol	151	164.3

Triglicéridos	83.2	125.1
C-HDL	47.9	43.02
C-LDL	84.1	92.5

Referencia.15

Análisis estadístico:

El análisis de las variables se realizó con el programa estadístico SPSS versión 14, donde las variables numéricas se expresaron con medias (mínimo y máximo), las variables nominales se expresaron en por ciento, para comparar dos variables numéricas se utilizó T de Student y las variables nominales con Chi cuadrada y el coeficiente de correlación: Matt Whitney.

Resultados:

Durante el periodo comprendido de agosto de 2005 a agosto del 2006, ingresaron 35 pacientes con diagnóstico de LAL y 1 con LANL al Servicio de Hematología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre". ISSSTE, de los cuales 17 cumplieron los criterios de inclusión; 2 fueron eliminados por defunción durante la Inducción a la remisión, 1 con LAL y 1 con LANL.

15 pacientes fueron evaluables. Todos con diagnóstico de LAL. Las características iniciales de los pacientes se resumen en la tabla 2.

Tabla 2

Variables	Resultados:
Edad (media)	6.7 años
Género	
Masculino	11 (73.3%)
Femenino	4 (26.7%)
Leucemia	
LAL-L1	5 (33.33%)
LAL-L2	9 (60%)
LAL-L3	1 (6.67%)

Protocolo LAL-6:

Riesgo Habitual	1
Riesgo Alto	14

IMC, inicial (media) 17 Kg/m²

IMC= índice masa corporal

LAL= Leucemia aguda linfoblástica.

La media del colesterol HDL al diagnóstico fue de 20.6mg/dl y al día 14 de 26mg/dl (p=0.03) al día 28 el colesterol HDL se encontraba en 32.4 (p=0.006).

La media del colesterol LDL al diagnóstico fue de 96.5mg/dl y al día 14 fue de 88.1 (p=0.001) al día 28 el colesterol LDL fue de 78.1 (p=0.007)

La media de los triglicéridos al diagnóstico fue de 213mg/dl y al día 14 de 143mg/dl (p=0.08) al día 28 los triglicéridos se encontraban en 196.5 (p=0.72)

La media del colesterol al diagnóstico fue de 145.1mg/dl y al día 14 140mg/dl (p=0.6) al día 28 el colesterol fue de 147.2 (p=0.9).

La media de blastos al diagnóstico fue de 75. Al día 28 todos los pacientes se encontraban en remisión.

Se compararon los resultados de valores de colesterol al Diagnóstico (Dx), al día 14 y al día 28, de acuerdo a género, los resultados se resumen en la tabla 3.

Tabla 3.

	Género	Media	P
Colesterol inicial	Masculino	154.45	P = 0.29
	Femenino	119.50	
Colesterol 14	Masculino	142.4	P = 0.78
	Femenino	134.5	
Colesterol 28	Masculino	152.6	P = 0.37
	Femenino	132.5	

Se compararon los resultados de valores de triglicéridos al Diagnóstico, al día 14 y al día 28, de acuerdo a género. Los resultados se resumen en la tabla 4.

Tabla 4.

	Género	Media	P
Triglicéridos inicial	Masculino	193.36	P = 0.29

	Femenino	267.25	
Triglicéridos 14	Masculino	115.64	P = 0.07
	Femenino	218.5	
Triglicéridos 28	Masculino	179.3	P = 0.44
	Femenino	243.75	

Se compararon los resultados de valores de colesterol LDL, al Diagnóstico de LLA, al día 14 y al día 28 de acuerdo a género, los resultados se resumen en la tabla 5.

Tabla 5

	Género	Media	P
LDL inicial	Masculino	104.2	P = 0.24
	Femenino	73.35	
LDL 14	Masculino	87.01	P = 0.85
	Femenino	91.82	
LDL 28	Masculino	81.6	P = 0.51
	Femenino	68.2	

Se compararon los resultados de valores de colesterol HDL, al Diagnóstico de LLA, al día 14 y al día 28 de acuerdo a género, los resultados se resumen en la tabla 6.

Tabla 6.

	Género	Media	Mínimo	Máximo	P
HDL inicial	Masculino	22.20	12.10	37	P = 0.19
	Femenino	16.27	10.8	25.4	
HDL 14	Masculino	25.8	11	52.2	P = 0.98
	Femenino	25.7	12	37.4	
HDL 28	Masculino	33.1	9.6	62.7	P = 0.54
	Femenino	30.8	14.6	43.5	

HDL: Colesterol de alta densidad.

DISCUSIÓN: En el presente estudio, la muestra total fue de 36 pacientes, de los cuales se excluyeron 19 pacientes porque habían ya recibido esteroides principalmente como premedicación para transfusión de algún componente sanguíneo, previo a su ingreso.

La edad media fue de 6.7 años por ello no fue necesario realizar corrección del IMC z-score (desviación estándar) respecto a edad y género. La mayoría de pacientes son masculinos, con dx de LAL-L2, que ingresaron a protocolo de LAL-6, riesgo Alto. La media de IMC fue de 17 kg/m² inferior al promedio reportado en la literatura para el rango de 5 a 20 años que es de 20 kg/m². No se encontró diferencias estadísticamente significativas respecto a género y niveles de colesterol total, triglicéridos, LDL-C y HDL-C, hallazgo que concuerda con lo reportado en la literatura, por lo tanto se considero su análisis global.

Los niveles de HDL-C se encontraban más bajos que lo reportado para pacientes eutróficos o en sobrepeso. Con la quimioterapia de acuerdo a protocolos ya establecidos, se observo elevaciones significativamente estadísticos al día 14 y día 28, pero sin lograr limites normales, aunque, todos los pacientes lograron

remisión al día 28, dada la tendencia a la elevación, es posible que logran su normalización en días posteriores al corte del estudio.

Respecto a LDL, los hallazgos concuerdan con lo reportado en la literatura: niveles elevados al diagnóstico y disminuyen con la quimioterapia, en este estudio, inclusive mas bajo que la media reportada para pacientes eutróficos.

Respecto a triglicéridos, se encontraron al diagnóstico niveles elevados, los cuales disminuyen con la quimioterapia, sin embargo, no fue estadísticamente significativa.

Conclusión:

El valor de colesterol HDL, se encontró más bajo respecto al valor medio de referencia, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura. Se encontraron valores mas bajos respecto a valor promedio de pacientes eutróficos como pacientes con sobrepeso. El valor de colesterol HDL no alcanzo valores normales, se observa que todos los pacientes que aumentaron significativamente el valor de HDL respecto a valor inicial, lograron remisión completa de la enfermedad al día 28. Según los datos obtenidos en este estudio, en ningún género predominaron las alteraciones en el perfil de lípidos, ya sea al diagnóstico de LLA, al día 14 o al día 28.

Bibliografía

- 1.- Saito S, Orikasa S, Satoh M, et al. Expression of globo-series gangliosides in human renal cell carcinoma. *Jpn J Cancer Res.* 1997;88:652-659.
- 2.- Halton JM, Nazir DJ, McQueen MJ, et al. Blood lipid profiles in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 1998;83:379-384.
- 3.- Lowell JA, Parnes HL, Blackburn GL. Dietary immunomodulation: beneficial effects on oncogenesis and tumor growth. *Crit Care Med.* 1990;18:S145-S148.
- 4.- Takahama Y, Ono S, Ishihara K, et al. Involvement of I-A-restricted B-B cell interaction in the polyclonal B cell differentiation induced by lipopolysaccharide. *Adv Exp Med Biol.* 1990;256:427-443.
- 5.- Vitols S, Angelin B, Juliusson G. Simvastatin impairs mitogen-induced proliferation of malignant B-lymphocytes from humans: in vitro and in vivo studies. *Lipids.* 1997;32:255-262.
- 6.- Kreger BE, Anderson KM, Schatzkin A, et al. Serum cholesterol levels, body mass index and the risk of colon cancer. *Cancer.* 1992;70:1038-1043.
- 7.- Hardardottir I, Grunfeld C, Feingold KR. Effect of endotoxin and cytokines on lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 1994;5:207-215.
- 8.- Baroni S, Scribano D, Zuppi C, et al. Prognostic relevance of lipoprotein cholesterol levels in acute lymphocytic and nonlymphocytic leukemia. *Acta Haematol.* 1996;96:24-28.
- 9.- Maranhao RC, Garicochea B, Silva EL, et al. Plasma kinetics and biodistribution of a lipid emulsion resembling low-density lipoprotein in a patients with acute leukemia. *Cancer Res.* 1994;54:4660-4666.

10.- Parson SK, Skapek Sx, Neufeld EJ et al. Asparaginase-associated lipid abnormalities in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1997;89:1886-95.

11.- Athanassiadou F, Kourti M, Papageorgiou T et al. Severe hiperlipidemia in a child with acute lymphoblastic leukemia treated with L-asparaginase and prednisone. *Pediatrics International*. 2004;46:743-744.

12.- Hoogerbrugge N, Jansen H, Hoogerbrugge Pm. Transient hyperlipidemia during treatment of ALL with L-asparaginase is related to decreased lipoprotein lipase activity. *Leukemia*.1997;11:1377-9.

13.- Baroni S, Scribano D, Pagano L, et al. Lipids and lipoproteins in acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res*. 1994;18:643-644.

14.- Moschovi M, Trimis G, Apostolakou F, et al. Serum lipid alterations in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *J pediatr Hematol Oncol*. 2004;26:289-293.

15.- Sotelo Cruz N, Vázquez Pizaña E, Ferrá-Fragoso S. Sobrepeso-obesidad, concentración elevada de colesterol y triglicéridos, su relación con riesgo coronario en adolescentes. *Bol Med Hosp. Infant Mex*. 2004;61:372-383.

16. Harbour R, Miller J, for the Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group. *BMJ* 2001;323:334-336.

17.- Anderson SE, Must Se. Body mass index in children and adolescents: considerations for population-based applications. *International journal of Obesity* 2006;30:590-594.

18.- Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Jonson CL. Prevalence and Trends in Overweight Among Us Children and Adolescents, 1999-2000. JAMA 2002; 288; 1728-1732.

19.- Daniels S, Arnett DK, Eckel RH, Gidding SS, Hayman LL, Et al. Overweight in Children and adolescents. Circulation 2005; 111: 1999-2012.